

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1941

THÈSE

N°

250

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SAPIR Michel

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Moscou, le 25 Avril 1915

**Sur les rapports réciproques
de l'acide ascorbique
et de l'Hormone Thyroïdienne**

Président : M. BÉNARD, Professeur

M. & G. DURAND
LA VARENNE SAINT-HILAIRE
SEINE

—
1941

SUR LES RAPPORTS RÉCIPROQUES
DE L'ACIDE ASCORBIQUE
ET DE L'HORMONE THYROIDIENNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE PARIS — FACULTÉ DE MÉDECINE

ANNÉE 1941

THÈSE

N° —

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

SAPIR Michel

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né à Moscou, le 25 Avril 1915

**Sur les rapports réciproques
de l'acide ascorbique
et de l'Hormone Thyroïdienne**

Président : M. BÉNARD, Professeur

M. & G. DURAND
LA VARENNE SAINT-HILAIRE
SEINE

—
1941

LE DOYEN : M. BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	N....
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	N....
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	N....
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	N....
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N....
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
BERNARD (E.).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
BESANÇON (J.).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER ..	Chimie.	LANTUEJOL .	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENÈGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	M ^{lle} J. LÉVY ..	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX ...	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET ...	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DESGREZ (H.).	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT-DUTAILLIS ...	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	Ophthalmologie.
DOGNON	Physique.	RICHET	Physiologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SÈNEQUE	Pathologie chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO...	Pathologie chirurgicale.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SOULIE	Pathologie médicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SUREAU	Obstétrique.
M ^{lle} GAUTHIER-VILLARS	Anatomie pathologique.	TURPIN	Pathologie médicale.
DE GENNES ...	Pathologie médicale.	WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	LARDENNOIS .	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER ...	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT....	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE ...	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	VAUDESCAL ..	Obstétrique.
HEITZ-BOYER..	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
PIEDELIEVRE..	Médecine légale.		



IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
BRÛLE		BROCQ	
CATHALA		CADENAT	
CHHABROL ...		GATELLIER ...	
CHEVALLIER .		de GAUDART	
DONZELOT		d'ALLAINES	
DUVOIR		LEVEUF	
GASTINEL		MOULONGUET.	
LAROCHE (G.)..		MOURE	
LIAN		QUENU	
MOREAU		FEY	
SÉZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	
PORTES	
VIGNES	

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique. Radiologie clinique. Stomatologie. Puériculture.
LEDoux-LEBARD	
RUPPE	
WEIL-HALLE	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MA FEMME

MEIS ET AMICIS.

A MON PRESIDENT DE THESE

MON MAITRE, MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD

Professeur de médecine expérimentale
Membre de l'Académie de Médecine
Docteur ès-sciences
Médecin de l'Hôtel-Dieu
Officier de la Légion d'Honneur

*Modeste hommage de ma profonde gra-
titude et de ma plus vive admiration.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

Professeur de clinique chirurgicale

Ce témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR HENRI WELTI

Chirurgien des Hôpitaux

pour sa constante bienveillance et ses précieux conseils cliniques.

Hommage de ma très sincère reconnaissance.

A MONSIEUR LAVAGUE

Chef du Laboratoire de Chimie de la Clinique Chirurgicale

qui a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire et nous guider par ses précieux conseils.

Ce témoignage de ma vive gratitude.

A MES MAITRES D'EXTERNAT :

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. LARDENNOIS (*in memoriam*)
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. BENARD
MONSIEUR LE DOCTEUR J. PARAF
MONSIEUR LE DOCTEUR G. BASCH (*in memoriam*)
MONSIEUR LE DOCTEUR J. RAVINA
MONSIEUR LE DOCTEUR J. DECOURT

A MES MAITRES DE STAGE
DANS LES HOPITAUX DE PARIS

INTRODUCTION

En abordant la question des rapports de la glande thyroïde et de l'acide ascorbique, il nous a paru utile de placer ce problème dans un cadre plus général.

D'où la division de ce travail en plusieurs chapitres :

1° Compte rendu des recherches antérieures, expérimentales et cliniques, poursuivies dans ce domaine.

2° Résultats de nos recherches personnelles.

3° Exposé général des problèmes d'oxydo-réduction et des modes d'action des vitamines.

4° Hypothèses sur le mode d'action de l'acide ascorbique et sur les causes expliquant les relations de celui-ci avec l'hormone thyroïdienne.

5° Conclusions.

Il nous paraît impossible avant d'aborder ce travail de passer sous silence les progrès énormes réalisés récemment et de ne pas rendre hommage aux nombreux chercheurs qui ont fait entrer la science des vitamines dans une ère toute nouvelle et particulièrement féconde.

Après la première étape, qui s'étend sur plusieurs siècles et qui nous apporte souvent d'excellentes descriptions cliniques d'avitaminoses, sans que leur caractère de maladies par carence soit précisé (Observations du Sire de Joinville, expéditions de Jacques Cartier, et plus près de nous les observations de Takaki, la guerre Russo-Japonaise, etc...) nous en-

trons, grâce à l'étude des régimes alimentaires équilibrés et grâce aux premiers essais d'isolement (notamment les travaux de Casimir Funk, chimiste polonais, père des vitamines) dans une deuxième période s'étendant de la fin du dix-neuvième siècle jusqu'à l'après-guerre immédiat. Les maladies par carence sont définies, les vitamines découvertes, différents principes extraits et administrés avec succès. Mentionnons ici, entre autres, les noms de Lunin, Stepp, Eijkman, Hopkins, Mac Callum, Osborne, etc...

Mais cette période, si féconde soit-elle, ne nous apporte que des moyens de traitement de maladie rares ou même tout à fait exceptionnelles dans les pays civilisés, en dehors des guerres ou cataclysmes sociaux. Aussi, certains cliniciens et hommes de laboratoire supposent-ils l'existence de pré-carence, bien plus fréquente qu'on ne le croyait jusqu'ici.

Benard, Mouriquand, Giroud supposent déjà que les vitamines ont un rôle plus général que celui d'agent thérapeutique des avitaminoses pures.

Nous entrons ainsi dans la période actuelle — les recherches des chimistes vont se multiplier, les moyens d'extraction et de purification se perfectionner et on arrive bientôt à obtenir des corps purs, cristallisés et même à réaliser leur synthèse. Dès lors les expériences de laboratoire se font plus précises et des horizons nouveaux nous sont entr'ouverts. Nous tenons ici à exprimer notre admiration pour les travaux de : Waburg, Szent-Gyorgyi, Karrer, Euler, Johnson, Zilva, Harris, Windaus, Warner-Jauregg, Giroud, Randoin, Henri Benard, etc...

Grâce à eux les vitamines ne nous apparaissent plus uniquement comme des agents spécifiques dans la lutte contre le Bériberi ou le Scorbut, mais de véritables hormones externes, des catalyseurs cellulaires influençant des processus aussi vitaux que la croissance, la résorption, la perméabilité,

le métabolisme de substances alimentaires, la régulation des fonctions hormonales et plus généralement la respiration, le catalyse et l'anabolisme cellulaires.

Le progrès est donc énorme. Mais la phase de recherches n'est qu'à peine ébauchée. Ainsi que le fait remarquer Szent-Gyorgyi nous connaissons d'innombrables faits, mais nous ne pouvons que rarement les expliquer. Le mécanisme de la vie cellulaire nous échappe.

On connaît la chimie, la physio-pathologie des vitamines mais non leur mode d'action, car on ignore encore tout ou à peu près tout sur la vie même du protoplasme.

On n'arrive plus à classer les vitamines. Ce sont, affirmait-on, des substances que l'animal ne peut fabriquer, mais alors la vitamine C n'est plus une vitamine que pour une infime quantité d'espèces animales. Le carotène, l'ergostérol ne sont que des provitamines qui sont justement transformées sous l'influence de différents facteurs en vitamines par l'organisme lui-même.

Les vitamines, pensait-on agissent déjà à doses infinitésimales. Or les besoins de l'organisme en vitamine C oscillent aux environs de 70 mgr. et les quantités indispensables de vitamine P.P. dépassent encore ce chiffre.

L'étude clinique, elle non plus, ne permet aucune classification. D'abord les vitamines en dehors de leurs actions spécifiques, exercent de multiples influences que nous venons de mentionner.

Mais l'étude même des avitaminoses pures n'apporte aucune clarté. Ainsi que le fait remarquer Szent-Gyorgyi, les signes du Bériberi font penser à la spécificité de la vitamine BI pour le système nerveux. Or, sa véritable fonction est l'aide apportée à la décarboxylation

De plus, les vitamines ne sont pas les agents thérapeutiques uniques des avitaminoses : nous connaissons l'importance du

rapport P/Ca dans le rachitisme, l'apparition de Béribéri fruste malgré un taux de B₁ normal, en cas d'apport considérable de glucides, l'influence des métaux lourds tels que le manganèse, le fer, le cuivre, le zinc, etc... Enfin l'action antiscorbutique n'est pas dévolue uniquement à l'acide ascorbique, l'action antirachitique au calciférol. La spécificité est plus une spécificité de groupe atomique que de corps chimique. Tout ce que nous pouvons dire c'est que jusqu'ici nous redoutions l'action d'une substance à cause des troubles que déterminait son absorption. Pour les vitamines, nous redoutons l'inverse. C'est le manque d'absorption qui engendre les troubles. Mais même à ce point de vue là, les vitamines ne forment pas un groupe unique. Le manque d'apport de certains acides aminés engendre également des troubles par carence.

Nous devons nous contenter de la phrase un peu vague de Szent-Gyorgyi : « Les vitamines jouent un rôle de premier plan entre notre corps et notre entourage ».

Il ne suffit pas enfin de soigner une carence en augmentant l'apport d'une vitamine dans le régime. Les facteurs les plus divers interviennent ici : l'Action Dynamique Spécifique, les métabolismes intermédiaires, la température, les infections, le travail musculaire, les tumeurs et surtout les déséquilibres alimentaires et les interdépendances entre les diverses vitamines et les catalyseurs minéraux.

La vitamine C, qui nous intéresse particulièrement, assume à côté de son action antiscorbutique un rôle multiple dans l'organisme : elle influence les sécrétions hormonales (et réciproquement), les ferments, le vague, l'allergie tissulaire, elle intervient dans la désintoxication contre les albumines étrangères, elle a peut-être un pouvoir bactéricide.

Parmi toutes ces actions, certaines appartiennent non seulement à l'acide ascorbique, mais aussi au glutathion, à la cystéine et sont liées à la fonction de transport d'hydrogène.

Si le nombre de recherches dans ce domaine est considérable, leur interprétation est difficile et demande beaucoup de prudence.

Si, finalement, nous nous rangeons à l'opinion des auteurs, affirmant l'existence d'un antagonisme thyroxine — acide ascorbique, nous serons beaucoup plus circonspects lorsqu'il s'agira d'en expliquer le mode d'action. Si nous croyons finalement à l'action favorable de la vitamine C dans les hyperthyroïdies et à l'utilité d'applications pratiques de cette action, il nous est beaucoup plus difficile de définir le point d'attaque de l'acide ascorbique. S'agit-il d'un mécanisme direct et sinon, par l'intermédiaire de quel système se produit son action ?

Disons tout de suite que nous nous rangeons tout à fait à l'opinion de M. Javillier qui n'admet pas le mot antagonisme pour expliquer certaines interactions hormono-vitaminiques. Il s'agit plutôt chez l'animal et l'homme en bonne santé d'un équilibre facilement troublé à l'état pathologique. Les deux substances sont indispensables en quantité déterminée à l'organisme. Si nous employons ce mot d'antagonisme au cours de ce travail, c'est parce qu'il nous a paru plus simple que tous les autres, mais non plus exact.

CHAPITRE PREMIER

LES DONNÉES EXPÉRIMENTALES ET CLINIQUES

Données expérimentales

Ce n'est certes pas à l'occasion des rapports existants entre la thyroïde et l'acide ascorbique que médecins et chercheurs ont soulevé pour la première fois le problème des relations entre hormones et vitamines.

Ces relations semblent certaines quoique souvent imprécises et si la thérapeutique les a déjà mises à profit, leur mécanisme, lui, est loin d'être élucidé complètement.

On connaît depuis plusieurs années déjà l'antagonisme existant entre la vitamine A et la sécrétion thyroïdienne, ainsi que l'importance de la vitamine B₁ pour celle-ci. On l'utilise même assez couramment dans les pays étrangers comme agent thérapeutique de l'hyperthyroïdie.

Quant à l'antagonisme acide ascorbique — thyroxine il ne semble pas avoir encore fait l'objet d'une étude d'ensemble. Mais, si les données cliniques sont éparses et peu nombreuses, les données expérimentales sont multiples et dans l'ensemble concordantes. Nous ne mentionnerons que d'un mot les recherches faites à ce sujet avant l'identification

de l'acide ascorbique, c'est-à-dire avant 1932-33, recherches d'ailleurs peu nombreuses et forcément peu précises vu les variations du taux de la vitamine dans les jus de citron et d'orange employés.

*
* *

Influence sur le métabolisme de base.

Ainsi Abderhalden d'une part, Jarussowa d'autre part, trouvent une baisse des échanges dans le scorbut expérimental et une augmentation à la suite d'addition au régime de jus d'orange et de citron.

Knipping et Kowitz trouvent au contraire une augmentation dans le scorbut et une diminution à la suite d'administration de jus de citron.

Mais, dès 1933, Mosonyi et Rigo opèrent avec de l'acide ascorbique pur, identifié avec la vitamine C par Szent-Gyorgyi, l'année précédente. Ils opèrent sur des cobayes jeunes, pesant entre 250 et 350 grammes et mesurent le métabolisme de base au repos complet, avec l'appareil d'Haldane. Ils maintiennent préalablement leurs animaux au régime scorbutigène pendant trois semaines et ne commencent leurs expériences qu'avec l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Ils trouvent ainsi que les échanges sont notablement plus élevés dans le scorbut qu'à l'état normal. L'augmentation est de 33 % en moyenne.

Ces constatations sont d'accord avec celles de Knipping et Kowitz, et celles toutes récentes à l'époque de Castari, Motzkowski, Groebels.

Par contre, l'adjonction d'acide ascorbique fait baisser les échanges d'une façon frappante — la diminution d'oxygène absorbé est de 27,1 %. L'élimination de gaz carbonique est touchée également quoique dans des proportions moindres. Cette faible baisse de l'élimination de CO_2 est expliquée

suivant les auteurs par le fait suivant : les processus caloriques dans un organisme scorbutique changent peu après l'adjonction d'acide ascorbique.

De plus, l'augmentation du quotient respiratoire indique que l'organisme prélève l'oxygène nécessaire à son oxydation non entièrement à l'air alvéolaire, mais aussi en partie aux hydrates de carbone.

Mais si l'absorption d'acide ascorbique provoque une diminution des échanges chez le scorbutique, elle augmente ceux-ci chez l'animal normal. L'augmentation d'oxygène absorbé étant toutefois plus petite que celle de gaz carbonique éliminé, le quotient respiratoire s'élève après absorption d'acide ascorbique chez l'animal normal comme chez le scorbutique. Le même genre d'expériences fut entrepris par Strieck en 1935. Il essaya l'acide ascorbique par voies orale, sous-cutanée, veineuse, chez l'homme et l'animal normaux seulement.

Sur le chien, l'action se fait sentir par les trois voies, mais elle est passagère, même à forte dose. Il n'y a aucune modification de la température ni de l'Action Dynamique Spécifique. On trouve par contre une réponse constante quand au métabolisme de base qui est mesuré dans des chambres spéciales et uniquement sur des animaux calmes. Le métabolisme de base est nettement augmenté après l'absorption de doses variables et pendant un temps assez court.

Chez l'homme, Strieck ne trouve pas de réponse uniforme. Dans quelques cas, il note une augmentation certaine, dans d'autres, aucun changement. La cause de cette diversité des réponses ne tient guère aux doses ni au mode d'administration, ainsi que le prouve le chercheur.

On peut dire qu'en général les vitamines agissent sur le métabolisme qu'elles augmentent. Cette élévation est imputable à une oxydation accrue. Le métabolisme intermédiaire,

par contre, ne croît pas et le quotient respiratoire reste inchangé.

Ces expériences de Strieck ne semblent donc apporter rien de définitif, encore moins sa conclusion. Il est même peut-être assez osé d'affirmer que toutes les vitamines sans exceptions accroissent les oxydations et par là même les catalyses.

*
* *

Influence de la thyroïde sur le métabolisme de l'acide ascorbique en général.

Mosonyi s'intéressa l'un des premiers à l'influence de la sécrétion thyroïdienne sur le métabolisme de la vitamine C.

Galbe et Schroeder avaient déjà précédemment constaté que dans certaines circonstances pathologiques la consommation en acide ascorbique augmente et l'organisme s'en appauvrit.

Mouriquand, Michel et Sanyas avaient également affirmé, et ceci déjà en 1923, que l'hyperthyroïdisation accélérât l'évolution du scorbut.

Mosonyi pensa qu'une augmentation de la sécrétion thyroïdienne ou qu'un apport de thyroxine conduisait à une consommation accrue de la vitamine par l'organisme. Il administra donc de l'extrait ou de la thyroxine pure à des rats et des cobayes et dosa la teneur en acide ascorbique de leurs foie et surrénales. Rappelons entre parenthèse que la vitamine C semble être une véritable hormone pour le rat qui arrive à la synthétiser. Enfin il dosa l'acide ascorbique dans les mêmes organes après thyroïdectomie. Les doses furent de 0 mg. 5 de thyroxine ou d'1 cm³ d'extrait. Ces piqûres provoquèrent de l'anorexie et de l'amaigrissement, les animaux étant très sensibles à ces substances.

Nous croyons qu'on peut tout de suite soulever ici une objection : les résultats obtenus sont-ils dus uniquement aux

injections de la substance ou bien l'anorexie qu'elles déterminent empêche-t-elle le cobaye d'avalier sa ration de vitamine normale ? Mais la multiplicité des expériences et leur concordance avec les contre-expériences semblent prouver la justesse de vue de l'auteur.

Le dosage d'acide ascorbique fut effectué par la méthode de Tillmans modifiée par Harris.

Résultats obtenus : La thyroïde n'a pas modifié la teneur en acide ascorbique des foie et surrénales de rats soumis à un régime totalement carencé en vitamine C.

Chez les cobayes par contre, on constata une diminution très nette de l'acide ascorbique des surrénales, un peu moindre du foie. Sur les surrénales d'ailleurs, l'extrait semble avoir plus d'action que la thyroxine : chute de 0 mg. 80 pour 1 gr. à 0 mg. 34 pour 1 gr. Donc, chute de 57 % avec l'extrait, de 27 % avec la thyroxine.

Cette baisse est due uniquement à l'augmentation de l'hormone dans l'organisme, la preuve en est fournie par l'expérience suivante : on administre avec de l'extrait thyroïdien de la vitamine A, antagoniste de la thyroïde — la teneur en acide ascorbique et le poids de la surrénale restent stationnaires.

L'hormone mobilise ainsi, grâce à l'augmentation du métabolisme cellulaire, les dépôts de vitamine C des foie et surrénales. Par contre, le taux vitaminique ne baisse pas chez les rats, chez lesquels l'activité synthétique croît avec les besoins.

La réciproque est également vraie : l'absence de glande cause une augmentation de la teneur vitaminique, elle est de 55 % dans la surrénale des animaux thyroïdectomisés.

*
* *

Nespor a administré à neuf cobayes 0 gr. 1 de thyroïde séchée tous les deux jours et dosé ensuite la teneur en acide

ascorbique des surrénales et de la rate. Il a trouvé une baisse de 59 % dans les surrénales et de 48 % dans la rate. Il s'est servi pour le dosage des deux méthodes suivantes : celle de Tillmans et Harris et celle de Martini et Bonsignore.

Il a soumis par la suite quinze cobayes au régime scorbutigène, puis leur a administré soixante mgr. d'acide ascorbique *per os* et par jour. Il a pratiqué ensuite cinq thyroïdectomies sur des cobayes sains et a administré à six autres après la première dose d'acide ascorbique une préparation thyroïdienne. Il a sacrifié tous ces animaux ainsi que des témoins au bout de six jours et dosé la teneur en vitamine C de différents organes.

Soulignons tout de suite que la période de six jours nous paraît un peu courte.

Il a constaté que les animaux ayant obtenu une préparation thyroïdienne avaient 25 % d'acide ascorbique de moins dans leurs surrénales, 18 % dans leur rate, 11 % dans leurs foie et cerveaux que les animaux témoins. Chez deux des thyroïdectomisés, la teneur en vitamine C des surrénales fut considérablement augmentée, chez les autres, par contre, diminuée.

*
* *

Thadea et Runne administrent par kg de poids à des lapins, 1 mg. de thyroxine pendant deux à trois semaines. Les animaux sont soumis à un régime riche en vitamine C. Les animaux sont sacrifiés au bout de ce laps de temps et les auteurs dosent la teneur en acide ascorbique de leurs foie et surrénales. Ils emploient pour ce faire, la méthode Martini et Bonsignore au bleu de méthylène après forte irradiation par les ultra-violets. Il la trouve préférable à la méthode au Dichlorophénol-Indophénol, le point de virage étant

plus net et les sulfhydryles n'intervenant plus du tout. Voici le tableau obtenu et qui ne peut-être plus démonstratif :

Taux moyen après :	1 sem.	2 sem.	3 sem.	témoins
Foie	9,55	8,90	6,05	12,60
Surrénales	231,53	199,13	163,11	253,30

Les auteurs ont, de plus, pu constater des différences nettes sur le même animal en pratiquant une biopsie avant et après l'apport de thyroxine.

Ils ont poursuivi leurs expériences avec l'hormone thyroïdienne et sont arrivés au même résultat qu'avec la thyroxine. Ils ont recherché ensuite l'influence de la thyroïdectomie et ont constaté une augmentation nette du taux de l'acide ascorbique.

La contre-expérience fut également probante. L'administration d'extraits thyroïdiens aux animaux opérés amena une baisse de la teneur en vitamine C dans le foie et la surrénale. L'arrêt de ce traitement fit à nouveau remonter celle-ci.

Passant de l'animal à l'homme, ils poursuivirent leurs recherches sur l'homme supposé sain, le petit et le grand Basedowien, le Myxoedemateux, en pratiquant des épreuves de charges uniques et passives (200 mg. par intraveineuse) et dosant l'acide ascorbique une heure et trois heures après, dans les urines.

Ils trouvèrent au bout d'une heure :

Chez l'homme sain une moyenne de	22 mg. 17
Chez le Basedowien une moyenne de	1 mg. 13

Au bout de trois heures :

Chez l'homme sain une moyenne de	28 mg. 56
Chez le Basedowien une moyenne de	3 mg. 08

Chez les Basedowiens améliorés par l'un des traitements suivants : soit gardénal et quinine — soit Rayons X — soit

iode, une nette augmentation du taux de l'acide ascorbique dans les urines par rapport à celui trouvé avant le traitement.

Un cas fut particulièrement démonstratif : un Basedowien amélioré par un traitement préparatoire à l'intervention voit son taux d'acide ascorbique augmenter légèrement, une fois opéré, le taux augmente nettement.

Chez le Myxoedémateux n'ayant encore jamais subi de traitement on trouve, déjà avant l'épreuve de charge, un taux élevé par rapport à la normale. Après charge, le taux s'élève à 146 mg. 43 contre 28 mg. 56 chez le sujet normal. L'administration d'extraits thyroïdiens fait nettement baisser les chiffres trouvés chez ces malades.

L'action antagoniste de la vitamine C est pour les auteurs un fait indubitable. Mais ils nient toute action directe et spécifique. L'antagonisme repose pour eux sur la forte capacité oxydo-réductrice de l'acide ascorbique. Ils citent à l'appui de leur hypothèse, le fait que la vitamine C freine la glycogénolyse produite par l'apport de la thyroïde. Ce n'est donc pas une action spécifique, mais une action insulino — semblable, probablement catalysatrice.

*
* *

Plaut et Bulow qui ont longuement étudié la teneur en acide ascorbique du liquide céphalo-rachidien et constaté qu'elle varie, elle aussi, avec l'apport alimentaire, ont recherché les variations de l'acide ascorbique du L.C.R. dans des circonstances pathologiques, notamment après malariathérapie et apport de thyroïde.

Ils ont dosé la vitamine sitôt la ponction lombaire faite et en acidifiant le liquide dans la proportion de 1/10 avec de l'acide trichloracétique. Ils ont recherché également la teneur du sérum sanguin après l'avoir réduit par de l'hydrogène

sulfuré afin d'éviter les pertes dues à la présence d'acide déhydroascorbique ; ils ont trouvé une baisse nette dans le liquide céphalo rachidien et pas de modification constante dans le sérum. Par ailleurs, avec de très fortes doses de thyroïde, ils constatèrent une chute des 2/3 de l'acide ascorbique dans les surrénales.

*
* *

Troubles cardiaques.

Les expériences réalisées par H. Berg se basent sur le fait démontré à plusieurs reprises, à savoir que l'hyperthyroïdie provoque des troubles cardiaques auxquels correspondent des modifications chimiques au niveau du myocarde : le glycogène baisse, le taux de l'azote non protéique et surtout de la créatine baisse également. Soulignons dès le début l'élégance particulière et la précision de ces recherches.

Nous savons depuis les travaux de Meyerhof, Lohmann et d'autres auteurs que c'est l'acide adénylpyrophosphorique qui est le dispensateur primitif de l'énergie nécessaire à la contraction musculaire. Son taux baisse par manque d'oxygène dans les intoxications par le strophantus et l'adrénaline.

Berg étudie tout d'abord son comportement au niveau du cœur au cours des hyperthyréoses. Il se sert dans ce but de jeunes cobayes auxquels il injecte, soit 0 mgr. 5 - 1 mgr. de thyroxine, soit de l'hormone thyrotrope à raison de 30 unités par voie intrapéritonéale. Il sacrifie ses animaux au bout de 4, 6, 8, et 12 jours et dose l'acide adénylpyrophosphorique par la méthode de Lohmann au moyen du photomètre de Pulfrich.

Le chiffre normal est de 0,40 à 0,42 mg. par gramme de myocarde. Il trouve chez les témoins 0 mgr. 41 donc sensiblement le même chiffre.

Par contre dans les thyroétoxicoses il constate dès le cinquième jour une forte diminution (25 % en moyenne) ; du septième au neuvième jour il ne le trouve chez les survivants que d'une façon incertaine, à l'état de trace.

Mêmes résultats avec l'hormone thyroéotrope jusqu'au huitième jour. Mais entre le huitième et de douzième jour, le taux remonte sensiblement à la normale.

Berg recherche maintenant l'influence de l'acide ascorbique sur le cœur dans les hyperthyroïdies.

Il injecte pendant quatre jours à des cobayes 1 mgr. de thyroxine et 50 mgr. d'acide ascorbique. Des témoins reçoivent de l'acide ascorbique sans thyroxine. Un troisième groupe enfin obtient 30 unités d'hormone thyroéotrope et de 50 à 200 gr. d'acide ascorbique.

Résultats : Net arrêt de la dégradation de l'acide adénylpyrophosphorique, dans le premier groupe, celui des cobayes hyperthyroïdiens.

Pas de dégradation chez ceux qui ont reçus l'hormone thyroéotrope.

Dans une autre expérience, Berg injecte à des chats de 3 à 4 kgs 1 mgr. 1/2 de thyroxine par kg de poids et ceci pendant six jours. A partir du quatrième jour un lot de chat reçoit en plus 75 mgr. d'acide ascorbique sans interrompre le traitement thyroxinique. Le septième jour, en observant des conditions expérimentales très rigoureuses, Berg isole le cœur après narcose à l'uréthane et procède à la lecture de la pression.

Le cœur du chat sain a dans ce système un débit de 300 à 350 cc par minute. Ce chiffre ne fut atteint par aucun des cœurs intoxiqués par la thyroxine. Le maximum dans ces cas fut de 265 cc, la moyenne de 150 à 180 cc par minute. Par contre quatre des six chats ayant obtenu de l'acide ascorbique en plus de la thyroxine eurent un maxima de 325 à

375 cc. Ceci fut confirmé par la comparaison du travail cardiaque produit : celui-ci fut de 30 à 60 % plus élevé chez les cœurs vitaminisés.

L'acide ascorbique freine donc l'action néfaste de la thyroxine sur le muscle cardiaque. Il rétablit le taux de l'acide adénylpyrophosphorique et parallèlement, la capacité du cœur. Par contre, il est sans action sur les animaux ayant obtenu de l'hormone thyrotrope. Il y a donc une différence nette pour Berg entre la thyrotoxicose pure et l'augmentation de la sécrétion thyroïdienne par mécanisme hypophysaire.

Nous croyons, en ce qui concerne cette dernière affirmation, qu'il est possible de suggérer une autre explication : ainsi que le relate Berg, l'acide ascorbique empêche la dégradation de l'acide adénylpyrophosphorique produit sous l'influence de l'hormone thyrotrope, seulement pendant les six à huit premiers jours. Par la suite cette action freinatrice cesse complètement. Il nous semble que ce phénomène soit dû non pas à une cessation brusque et inexpiquée de l'action de la vitamine, mais plutôt, à un manque de sollicitation, au bout d'un certain temps, de la thyroïde par l'hormone hypophysaire. Il est probable que l'hormone thyrotrope qui sollicite très fortement pendant les premiers jours la thyroïde à sécréter, perd cette action au bout d'un certain temps par épuisement fonctionnel de celle-ci.

Ces très belles expériences qui établissent définitivement les rapports existants entre la thyroïde et la vitamine C, ne donnent pas de réponse, suivant l'aveu même de l'auteur, aux deux questions suivantes :

1° Quel est le mécanisme de l'inhibition de l'action thyrotoxique par l'acide ascorbique ?

2° Est-ce que l'acide ascorbique agit directement sur la

thyroïde et ceci par voie chimique, ou est-ce un véritable antagonisme hormonal ?

*
* *

Influence sur l'amaigrissement.

L'existence de cette influence fut établie par les travaux de Ippen et Demole. Les conclusions de ces auteurs nous paraissent un peu trop catégoriques. Il nous a paru néanmoins intéressant de reproduire ces travaux qui servirent de base à de nombreuses recherches.

Ippen et Demole ont recherché si l'amaigrissement provoqué par la thyroxine était influencé par l'acide ascorbique.

On sait que des cobayes soumis au régime scorbutique prennent d'habitude 40 à 50 grammes pendant les douze premiers jours, puis, commencent à maigrir. Si on poursuit le régime, la mort survient au bout de trois à quatre semaines. Un demi-milligramme d'acide ascorbique arrête l'amaigrissement au bout de quatre jours et permet la reprise du poids. Celle-ci ne se produit plus si on ajoute à l'acide ascorbique 0,1 mgr. de thyroxine par voie sous-cutanée. L'amaigrissement se poursuit et l'animal succombe au bout de deux à trois semaines.

Les auteurs ont constaté par la suite que l'action de la thyroxine est inhibée par 20 mgr. d'acide ascorbique en prises quotidiennes. La dose compensatrice est toujours supérieure à 5 mgr., elle atteint parfois 10 mgr. Elle est constamment efficace à 20 mgr.

Cette action antithyréotoxique de l'acide ascorbique fut constatée sur tous les animaux sans exception.

Enfin, en plus de la courbe pondérale (Test assez peu précis pour Szent-Gyorgyi) les auteurs ont recherché, eux-aussi, la teneur en vitamine C du foie et des surrénales. Ils ont cons-

taté que l'administration de thyroxine fait baisser le taux d'acide ascorbique dans ces organes, et ils ont conclu qu'il ne s'agit pas d'une augmentation de la résistance générale aux influences toxiques sous l'effet d'une addition d'acide ascorbique, mais bel et bien d'un antagonisme direct entre l'hormone thyroïdienne et la vitamine C.

Rappelons ici que la plupart des chercheurs ne se rallie pas aujourd'hui à l'hypothèse d'un antagonisme directe et spécifique.

En terminant leur communication, Ippen et Demole, indiquent le rôle que pourrait avoir éventuellement l'acide ascorbique dans le traitement des hyperthyroïdies.

*
* *

Influence de la thyroïde et de la vitamine C sur le taux de l'adrénaline.

Kreitmaier publie en 1934 le résultat de nombreuses recherches portant sur la pharmacodynamie de l'acide ascorbique.

Il ne constate pas de grosse influence sur le métabolisme de base du sujet normal.

Tout au plus, une légère baisse sous l'effet d'un apport quotidien de 50 mgr. d'acide ascorbique — baisse imputable, selon lui, à l'habitude croissante des animaux pour ce genre d'examen. Notons que ces expériences furent faites sur des rats, capables donc de synthétiser la vitamine.

L'auteur constate par ailleurs que la vitamine C a une influence régénatrice sur le tableau sanguin d'animaux soumis à l'action anémiant de la saponine.

Mais ses expériences les plus intéressantes portent sur les relations existant entre l'acide ascorbique, l'adrénaline et la thyroxine.

L'acide ascorbique renforce l'action de l'adrénaline — il

augmente l'action hypertensive de celle-ci, d'une part, et d'autre part, l'action sur l'utérus isolé.

Opérant *in vitro*, Kreitmair ajoute à 50 cmc. de sérum physiologique 0,1 cmc. d'adrénaline au millième et rapporte le mélange à un pH=6,8. La coloration rose n'apparaît qu'au bout de plusieurs heures. Il obtient par contre une coloration rose, intense et immédiate, si à la solution il ajoute 1 cc. de thyroxine au millième.

Si enfin on ajoute à ce mélange rien que 5 mgr. d'acide ascorbique (concentration égale à 1/10.000), la coloration est inhibée avec formation d'un très léger précipité.

Ce précipité est empêché par 25 mgr. d'acide ascorbique.

La thyroxine favorise donc (le fait est connu) les oxydations, et agit ainsi instantanément sur l'adrénaline, corps très sensible à l'action de l'oxygène. Par contre, l'acide ascorbique, fortement réducteur, s'y oppose.

Ce fait fut aussi signalé par Schroeder, élève de Stepp.

Si on explique donc le renforcement de l'action adrénalinique par l'acide ascorbique en invoquant une inhibition de l'oxydation, on peut baser évidemment l'opposition existante entre thyroxine et acide ascorbique sur les propriétés oxydo-réductrices de celui-ci.

*
* *

Doby et Weisinger ont recherché en 1938 les modifications du taux adrénalinique du sang et des surrénales chez les cobayes scorbutiques et thyroïdectomisés. Ils se sont basés sur le fait connu, à savoir, que le taux d'adrénaline est augmenté dans le Basedow ainsi que le prouve, en dehors de la recherche directe, l'augmentation de la sensibilité à l'adrénaline du basedowien, les modifications de sa courbe de glycémie provoquée, sa tachycardie.

Ils ont soumis des cobayes à un régime scorbutigène. La

teneur adrénalinique des surrénales fut appréciée par le spectrophotomètre. En plus, des appréciations biologiques furent faites sur des chats aux cerveaux et moelles détruits. La teneur du sang fut appréciée par le colorimètre de Dubosq. On procéda enfin sur certains des animaux à une thyroïdectomie totale et les animaux ne servirent aux expériences que deux semaines après la cicatrisation complète.

Les chercheurs trouvèrent le résultat suivant :

La teneur adrénalinique du sang scorbutique croît continuellement pour ne baisser seulement qu'à la veille de la mort.

La teneur des surrénales baisse constamment au cours du scorbut.

La teneur du sang d'animaux thyroïdectomisés et scorbutiques baisse constamment jusqu'à un chiffre égal à la normale ; car, au départ, chez l'animal scorbutique cette teneur est très élevée.

Ainsi, un organisme privé de thyroïde, manque de l'intrant favorisant la sécrétion adrénalinique. Ceci est démontré aussi bien par la baisse du taux de l'adrénaline chez les thyroïdectomisés que par la faible et peu durable baisse du même taux dans les surrénales des cobayes à la fois scorbutiques et thyroïdectomisés — l'adrénaline ne pouvant être mobilisée dans les surrénales lorsque manque la sécrétion thyroïdienne.

Par contre, l'hypéradrénalinémie du scorbut, son défaut dans le scorbut des thyroïdectomisés, le faible taux d'adrénaline surrénalienne dans cette maladie apportent de nouvelles preuves à l'appui de l'hypothèse sur l'antagonisme existant entre la vitamine C et la sécrétion thyroïdienne.

Doby et Weisinger se rangent entièrement à l'opinion de Mosonyi : le scorbut est en premier lieu une hyperthyroïdie, c'est-à-dire qu'une grande partie de la symptomatologie scor-

butique se développe à la suite d'une production accrue d'hormone thyroïdienne — production accrue grâce à l'hypovitaminose C.

*
* *

Influence de la thyroïde et de la vitamine C sur la créatinurie

Pugsley, Anderson et Collip constatent que la thyroïde desséchée, administrée *per os*, provoque chez des rats normaux une excrétion créatinique accrue qui atteint son maximum vers le dixième jour, puis commence à redescendre progressivement tandis que le métabolisme de base, lui, va sans cesse en croissant.

L'hormone thyrotrope provoque aussi une élévation provisoire de l'excrétion de créatine chez le rat normal et chez l'animal sans hypophyse. Une dose six fois moindre est déjà suffisante dans ce dernier cas.

On trouve la même augmentation chez le chien. De plus, les hormones somatotrope, gonadotrope et l'extrait thyroïdien inactivé par cuisson restent sans effet sur la créatinurie.

Fischer et Oehme trouve une créatinurie dans l'hypertyroïdie du petit rongeur qui correspond à celle du Basedow et de la thyrotoxicose grave de l'homme. Cette créatinurie est abaissée par de fortes doses d'acide ascorbique.

Plehwe a poursuivi ces expériences sur lui-même. Il s'est soumis à un régime sans viande, riche en calories et en vitamines. L'accroissement de l'appétit fut vite réprimé par une addition progressive d'hydrates de carbone.

Il dosa la créatine urinaire par la méthode de Folin sur les urines de 24 heures conservées sous glace et additionnées de toluol. Il s'est pesé et a pris son pouls quotidiennement. Le métabolisme de base fut mesuré à intervalles réguliers, quatorze heures après le dernier repas et après une nuit de repos complet.

Pendant les vingt-et-un jours de ce régime, la valeur moyenne fut de 108 mgr. Donc l'excrétion créatinique de Plehwe était augmentée déjà à l'état physiologique.

Le métabolisme de base fut diminué la première fois de 5,1 %, la deuxième de 8 %.

Il s'est fait administré au bout de ces vingt-et-un jours quatre milligrammes de thyroxine par voie sous-cutanée.

Dès le deuxième jour, la créatinurie atteint le maximum des jours précédents. Le troisième, elle est déjà à 350 mgr., le sixième elle atteint le chiffre record de 495 mgr., puis se stabilise autour de 300 mgr.

Il diminue à partir du septième jour la dose de thyroxine de moitié et lui adjoint, à partir du onzième jour, 500 mgr. d'acide ascorbique par voie intraveineuse. Le métabolisme de base est à +45 % le onzième jour, le pouls bat entre 60 et 100. Il ressent de plus des céphalées violentes, de la somnolence, présente du tremblement et de l'hyperhydrose.

Le treizième jour — deux jours à peine après l'adjonction d'acide ascorbique au régime — la créatinurie tombe à 130 mgr. Le quatorzième jour elle n'est plus qu'à 40 mgr., donc bien au-dessous des chiffres de la période physiologique. Les sensations subjectives sont nettement améliorées, mais le pouls et le métabolisme de base restent inchangés.

Le quinzième jour, la créatinurie remonte et se maintient à 210 mgr. le dix-septième jour. (L'auteur impute ce fait à des vomissements violents et répétés. En effet, l'explication semble très plausible). Plehwe augmente alors l'administration d'acide ascorbique jusqu'à 1 gr. 50 par jour, par voie intraveineuse, en trois doses égales. La créatinurie baisse rapidement, atteint 20 mgr. et se maintient depuis à des chiffres très inférieurs à ceux de la normale.

Il arrête la thyroxine le vingt-et-unième jour et l'acide ascorbique le vingt-troisième jour. Le métabolisme de base

revient quatorze jours après à la normale un amaigrissement de quatre kilos est vite rattrapé.

En dehors de cette expérience personnelle, Plehwe a effectué ses recherches sur deux basedowiens typiques.

Le premier avait une créatinurie aux environs de 520 mgr. Après cinq jours d'administration d'acide ascorbique, elle tombe à 0. Le métabolisme de base passe de +47 % (ce chiffre fut vérifié deux fois) à +18 %. La tachycardie n'est pas influencée.

Le deuxième avait une créatinurie qui oscillait entre 400 et 800 mgr. Un métabolisme de base légèrement augmenté à +27 %. Le deuxième jour de l'apport de l'acide ascorbique elle est à 121 mgr., le troisième jour elle n'est plus qu'à 57 mgr. Puis elle se maintient entre 0 et 50 mgr. Le pouls descend de 130 — 150 pulsations pour n'atteindre que 90 — 100 pulsations. Le métabolisme de base est inchangé. Dans les deux cas on constate une nette amélioration de l'état général.

Nous avons reproduit si longuement ces observations parce qu'elles nous ont paru capitales. Nous y avons de plus retrouvé plusieurs points communs avec les observations que nous avons recueillies.

Les troubles musculaires de Basedow ont depuis longtemps attiré l'attention des médecins et expérimentateurs : fatigabilité, asthénie, douleurs musculaires, hypotonie, baisse de la teneur de l'acide adénylpyrophosphorique, etc... Citons les travaux de Zondeck, Brentano qui indiquent les rapports existants entre la créatinurie et la baisse du glycogène hépatique, D'Abelin et Spichtin qui signalent une forte diminution de la créatine musculaire et hépatique au cours des hyperthyroïdies, de Cowan et Bodanski qui la signalent au sujet du phosphagène du muscle cardiaque, de Hirsch, Altenburger, Berg que nous avons déjà cités, de Wachtholder et Hamel qui établissent l'existence d'un besoin accru en vita-

mine C au cours du travail musculaire, de Welti qui a si souvent constaté de l'hypotonie et de l'asthénie chez de nombreux malades et remarqué leur disparition après l'intervention.

Remarquons par ailleurs, qu'au cours des expériences de Plehwe sur de vrais Basedowiens, l'acide ascorbique a eu une nette influence thérapeutique qui a porté sur l'état général dans les deux cas, sur le métabolisme de base dans l'un et la tachycardie dans l'autre sans que nous puissions expliquer pourquoi l'amélioration a porté sur un syndrome différent dans chacun des deux cas.

*
* *

Influence de la thyroïde et de la vitamine C sur les albumines sanguines et la pression colloïdo-osmotique.

Plusieurs auteurs ont établi les relations existant entre la sécrétion thyroïdienne et la vitamine C en recherchant le taux des albumines sanguines et les chiffres de la pression osmotique des colloïdes plasmatiques.

Nickau trouve une augmentation du taux des albumines totales après traitement par un composé polyvitaminé (A. B. C. D.).

Randoin et Michaux constatent une baisse des albumines dans l'avitaminose C, la globuline étant plus touchée que la sérine. Ils concluent que les hémorragies scorbutiques sont dues probablement à la baisse du quotient globuline/sérine.

Par ailleurs, la vitamine C agit favorablement sur le temps de coagulation des hémophiles.

Notons en passant l'intérêt de l'épreuve de charge et de traitement par l'acide ascorbique sur les cirrhoses à oedèmes et tendances hémorragiques.

Se basant sur ces constatations Boger et Schroeder ont cherché une explication de l'action de l'acide ascorbique et des vitamines en général sur les hémorragies dans les modifications des taux des albumines sanguines.

Ils trouvèrent aussi une forte élévation des albumines totales après administration d'un dérivé pholyvitaminé.

Ils injectèrent ensuite à d'autres sujets 100 mgr. par jour d'acide ascorbique par intraveineuse. Dès le troisième jour, ils constatèrent par la méthode de dosage de Knipping, la même élévation du taux des albumines, élévation portant sur la sérine.

Ces résultats furent surtout frappant chez un malade atteint de diathèse hémorragique et qui guérit complètement.

Les chercheurs rappelèrent au sujet de leurs expériences les communications de :

1° Kuhnau qui trouve une forte action coagulante de la vitamine C en présence d'un métal lourd.

2° Kik et Sure qui trouvent une baisse de la sérine dans les infections. (On sait que le taux d'acide ascorbique baisse aussi dans les infections).

3° Fischer, etc...

Or, on sait que Oelkers et Meyer purent provoquer chez le lapin et l'homme normaux une diminution de la pression colloïdo-osmotique du sérum sous l'effet de la thyroxine.

Kylin a observé la même baisse chez quatorze basedowiens. De plus il a trouvé un chiffre élevé chez les myxoédémateux, chiffre qu'il a pu ramener à la normale après administration d'extraits thyroïdiens. La contre-expérience apporte donc une preuve éclatante de l'action thyroïdienne sur la baisse de la pression colloïdo-osmotique du sérum et par là-même de la sérine surtout.

Labbe, Nepveux et Ornstein ont trouvé enfin une dimi-

nution de l'albumine sérique chez les basedowiens et les hyperthyroïdiens en général.

Garta se basant sur ces résultats, a poursuivi les mêmes recherches sur l'animal scorbutique et sur l'animal normal après apport d'acide ascorbique. La pression fut mesurée au moyen de l'appareil de Krogh, l'albumine dosée avec le réfractomètre d'Abbe et enfin le rapport établi d'après Sorensen.

Et, en effet, Garta trouve chez l'animal normal une pression moyenne de 325 millimètres d'eau, ce qui fait en rapportant à une solution d'albumine à 1 % une pression de 58 mm.

Le taux de l'albumine totale est de 5,5 %. Le rapport sérine/globuline égale 1,35.

La diminution de la pression s'accompagne de baisse et du chiffre de l'albumine totale et du rapport, sans qu'il y ait proportionnalité vraie toutefois.

Or, chez l'animal scorbutique :

La pression moyenne est de 262 mm. (baisse de 18,9 %).

La pression rapportée à 1 % est de 44 mm. (baisse de 24 %).

Le chiffre de l'albumine totale est sujet à de fortes variations : il baisse deux fois, s'élève trois fois et reste en moyenne pareil à celui de l'animal normal.

Le rapport sérine/globuline est par contre nettement abaissé (30.3 %).

Après administration d'acide ascorbique aux cobayes normaux, la pression moyenne atteignit 440 mm. (augmentation de 34 %), la pression rapportée à 1 % d'albumine ne subit pas de modification. Ceci s'explique facilement : l'acide ascorbique a élevé non seulement la pression, mais aussi le chiffre de l'albumine (augmentation de 31.7 % — donc à peu près d'autant que la pression).

Le rapport sérine/globuline s'éleva jusqu'à 2,04 (augmentation de 53 %).

Garta conclut donc nettement en faveur d'un Antagonisme entre l'acide ascorbique et la thyroxine.

Schneider et Widmann en mesurant l'action de la vitamine C sur les albumines du sang, nous fournissent des résultats à peu près similaires. Ils trouvent une augmentation modérée de la sérine, une baisse très légère de la globuline, donc une élévation du rapport chez les sujets normaux, après charge..

Rappelons enfin que les mêmes constatations furent faites par Rosenkranz sur des enfants atteints de maladie de Barlow, et par Corda sur des cobayes scorbutiques.

*
* *

Influence de la thyroxine et de la vitamine C sur le glycogène hépatique.

Collazo, Palladin, Bickel constatent une baisse du glycogène hépatique dans le scorbut. Ils trouvent aussi une hyperglycémie plus ou moins marquée qui ne se transforme en hypoglycémie qu'à la phase tout à fait terminale de la maladie.

Après charge en vitamine C, Collazo trouve une augmentation du glycogène dans le foie et les muscles à condition évidemment d'administrer simultanément du glucose. Ces résultats furent acquis au moyen de jus d'orange.

Allenburger opérant avec de l'acide ascorbique pur, arrive aux mêmes résultats. En injectant dix milligrammes d'acide ascorbique à des cobayes scorbutiques ils constatent une élévation du glycogène qui atteint son chiffre normal ou le dépasse même. Chez les animaux qui reçoivent du glucose seul, le glycogène continue à baisser.

Il y a donc dans le scorbut un trouble du métabolisme des hydrates de carbone.

S'agit-il d'une fixation glycogénique troublée ou d'une dégradation accélérée ? Il est difficile d'y répondre. En tous cas, comme le montrent ces expériences, il s'agit d'un trouble réversible.

Altenburger procède enfin à l'expérience suivante : il administre pendant sept à dix jours 0,2 mgr. de thyroxine par voie sous-cutanée. Une partie des animaux reçoit en plus 10 mgr. d'acide ascorbique. Chez ces derniers seuls, les chiffres de glycogène hépatique furent normaux. Chez ceux soumis à la thyroxine seule il y eut une baisse de 50 %. En concluant cependant, Altenburger refuse de se ranger aux côtés de nombreux auteurs qui affirment l'existence d'une action directe de l'acide ascorbique sur la thyroxine et vice-versa. Pour lui, cette action est indubitable, mais indirecte : le point d'attaque de l'acide ascorbique pour les hydrates de carbone se trouve au niveau du foie. Cette action est d'ordre catalytique et non spécifique. C'est une accélération de l'action insulinique grâce aux fortes propriétés oxydo-réductrices de l'acide ascorbique.

Fischbach et Terbruggen concluent aussi en faveur d'une action indirecte.

*
* *

Influence de la vitamine C sur la catalase et sur d'autres ferments.

La catalase sanguine est un ferment oxydant naturel. Son taux monte ou baisse en rapport avec une augmentation ou une diminution des processus d'oxydation de l'organisme.

Jusqu'ici le dosage de la catalase n'a eu que peu d'applications cliniques (la maladie de Biermer exceptée). Mais on vient de s'apercevoir que c'est un moyen assez pratique de révéler les hypovitaminoses.

L'épreuve de charge quotidienne, en enrichissant progressivement l'organisme, ne donne pas de résultats nets, mais la charge massive et unique précédée et suivie du dosage de la catalase, permet de déceler les carences, celles en vitamine C en particulier.

Les hyperthyroïdies font baisser le taux catalytique, les recherches poursuivies dans ce domaine sont encore peu nettes et trop récentes pour que l'on puisse se faire une opinion définitive. Cependant, Torok, Neufeld, Hedry, Juszat ont multiplié leurs expériences dans ce domaine.

Si au début ils ont trouvé une baisse après thyroïdectomie, baisse accentuée par l'administration de vitamine C, leurs récentes expériences les ont menés à la conclusion suivante : l'acide ascorbique élève le taux de la catalase.

Avec une alimentation sans autres vitamines que la C, la baisse put être évitée. Une alimentation riche en vitamines A.B.D. mais dépourvue de vitamine C provoque une baisse qu'une injection intra-veineuse d'acide ascorbique fait disparaître. Une alimentation sans vitamines du tout, donne un chiffre très bas. Une injection de vitamine A ou B et surtout C le fait monter. La vitamine D reste sans influence. Dans d'autres expériences, plus intéressantes encore, Torok et Neufeld recherchent les relations existant entre l'acide ascorbique, les glandes à sécrétion interne et le système neuro-végétatif. Ils soumettent des lapins au régime scorbutigène. Dès qu'apparaît une baisse notable de la catalase sanguine ils pratiquent une injection d'acide ascorbique et cherchent en même temps à annihiler l'effet de cette dernière par des injections d'atropine, de gynergène, d'histamine, de salicylate de nicotine agissant sur les ganglions et enfin d'acide barbiturique agissant électivement sur le noyau végétatif du cerveau intermédiaire.

L'atropine, le gynergène, la nicotine n'empêchent pas l'élé-

vation du taux catalytique produite sous l'influence de l'acide ascorbique. L'histamine et l'acide barbiturique inhibent par contre cette élévation. Il est peu probable que cette action de l'histamine soit due à son influence inhibitrice sur le sympathique périphérique. Le gynergène aurait alors agit de même. C'est plutôt dans une modification humorale provoquée par l'histamine, qu'il faut chercher l'explication de cette action.

Par contre, l'action inhibitrice de l'acide barbiturique sur le centre végétatif du cerveau intermédiaire est certaine et prouve la participation de ce centre dans la régulation du taux catalytique.

Par ailleurs, on constate dans le basedow des troubles de la fonction végétative correspondant à ceux observés au cours de lésions expérimentales du cerveau intermédiaire. Cette affirmation est basée sur de nombreux faits cliniques et expériences. Ainsi Issekutz malgré l'apport continu de thyroxine, n'a pu obtenir d'élévation du métabolisme de base chez le chat, après exclusion des centres végétatifs de celui-ci par le luminal.

Ainsi donc, l'action de l'acide ascorbique sur la catalase et les relations de celle-ci avec le cerveau intermédiaire passent par la voie thyroxine-acide ascorbique.

Pour Torok et Neufeld il s'agit d'un antagonisme indirect.

Pour Abderhalden et son école les carences vitaminiques sont en relation avec la diminution des processus d'oxydation cellulaire, lesquels à leur tour sont en relation avec la baisse de la catalase sanguine.

A côté de la catalase, il faut citer d'autres ferments. Nous reproduirons l'influence si typique de la thyroxine et de l'acide ascorbique sur l'arginase. Ce ferment est un des plus importants pour le métabolisme intermédiaire des protéines. Or, il est influencé hautement par les potentiels d'oxydo-

réduction. Son action d'après les recherches d'Odlbacher, Kraus, Lenthardt, baisse sous l'influence de l'oxygène et de la thyroxine. Cette baisse a lieu surtout en milieu alcalin et devient infime à un pH bas. Par contre l'acide ascorbique active son action suivant Purr. Cet auteur a mis en présence 0,25 cc. de suspension glycérolée de foie à 10 %, additionnée d'un peu d'eau avec 10 cc. de carbonate d'arginine à 1 %, 5 cc. de glycérine décinormale — le tout à un pH alcalin = 9,5. Il a ajouté tantôt de la cystéine, tantôt de l'acide ascorbique cristallisé, tantôt du sulfate ferreux.

L'activité de l'arginase fut de :

Sans rien ajouter	7
En ajoutant du fer seul	8
En ajoutant de la cystéine et du fer	15
En ajoutant de l'acide ascorbique	12
En ajoutant de l'acide ascorbique et du fer	16

Ainsi donc, l'acide ascorbique et le glutathion interviennent dans le métabolisme protidique intra-cellulaire et ceci dans un sens opposé à l'action de l'oxygène atmosphérique et de la thyroxine. Cet antagonisme est basé ici uniquement sur les propriétés oxydo-réductrice des sulphydryles et de l'acide ascorbique.

*
* *

Influence de la thyroxine et de la vitamine C sur les lipides.

Bach, Lovas, Neufeld trouvent une baisse de la lipase sérique après administration de thyroxine. Pour Bauer et son école la constatation de cette baisse devrait même servir de méthode de diagnostic des hyperthyroïdies.

Torok et Neufeld constatent également une baisse nette après administration de 0,5 gr. de thyroxine. Cette baisse fut arrêtée au bout de 24 heures par l'apport de 33.330 U.I. rat de

vitamine A. Mais cet arrêt ne fut que passager et la baisse se reproduisit entre le troisième et le cinquième jour. Ils ne trouvèrent pas non plus d'arrêt définitif de la baisse du taux lipasique avec la vitamine C. Tout au plus, remarquèrent-ils une résistance plus grande mais non décisive des animaux à l'action de la thyroxine.

Il faut citer aussi les expériences si précises de Quastel et Wheatley. Ces deux auteurs constatent que la présence d'acide ascorbique assure une production accrue d'acides acétoacétiques et une augmentation de la respiration cellulaire de tranches de foie en milieu glycérophosphates. — Locke additionné de butyrates et crotonates. L'acide iodacétique qui freine fortement la production d'acides acétoacétiques en partant de butyrates et de crotonates, agit à peine en présence d'acide ascorbique et pourtant il ne s'agit pas là de neutralisation chimique directe.

On peut expliquer ce phénomène par l'augmentation de l'activité lipasique grâce à l'acide ascorbique.

*
* *

Influence de la thyroxine et de la vitamine C sur le glutathion.

Les taux de glutathion dans les organes, d'abord incertains vu les techniques peu sûres, peuvent être appréciés actuellement assez rigoureusement, surtout par la méthode Turncliffe modifiée par Blanchetière ou par la méthode très précise de Fujita.

Aussi les expériences basées sur les rapports du glutathion avec les glandes à sécrétion interne et la vitamine C s'appuient aujourd'hui sur une base chimique sérieuse.

Vilar, Munilla et Silveira rapportent à la Société de Biologie le résultat de recherches sur la teneur du glutathion après administration de thyroxine. Ils trouvent dans tous les

cas des valeurs supérieures et de beaucoup à la normale (dans certains cas, l'augmentation est de plus de 160 %). Ils notent au niveau de différents organes : au niveau de la thyroïde une augmentation de 56 %, sans rapport avec l'augmentation du volume de la glande, au niveau du cœur une augmentation de 54 %. Cette augmentation semble proportionnelle au degré de la chute de poids due à la thyroxine. Enfin les auteurs remarquent que l'adrénaline augmente elle aussi, le taux du glutathion.

Les recherches de Sasaki et Kamei abondent dans le même sens.

D'autres auteurs ont recherché le taux du glutathion au cours du scorbut.

Caro et Giano trouvent une teneur normale des sulfhydryles tissulaires. Sato, Ryoji et Shinsuke-Ohata ne trouvent pas non plus de modifications en ce qui concerne le glutathion réduit du foie.

Denès a repris ces recherches et les a complétées. Il a dosé le glutathion par la méthode iodométrique et a déduit du chiffre obtenu le taux d'acide ascorbique qui est dosé avec le glutathion par cette méthode. Il a constaté dans le scorbut une baisse assez fréquente du glutathion réduit du foie et des reins. Une augmentation légère du glutathion réduit du cœur. Par contre, dans tous les organes et chez tous les animaux observés il trouve une élévation du taux du glutathion total et par là-même du glutathion oxydé. Il est le premier à avoir effectué des recherches dans cette voie, semble-t-il.

L'administration pendant trois semaines de 500 gr. de thyroxine par voie sous-cutanée a provoqué les mêmes modifications que le scorbut expérimental.

Denès conclut donc, ainsi que d'autres chercheurs hongrois de l'école de Szent-Gyorgyi et Mosonyi, à l'hyperfonctionnement thyroïdien par avitaminose C.

Pour Purr aussi, la vitamine C, par son action oxydo réversible est en liaison indirecte avec la respiration cellulaire et joue un rôle primordial dans l'établissement de l'équilibre entre les groupements SH et S-S. Elle protège les composés sulfhydrylés contre l'oxydation ; ceci semble expliquer la haute concentration des sulfhydryles dans la surrénale, organe riche en acide ascorbique.

*
* *

Influence de la surrénale, de la vitamine C et des acides aminés sur la thyroïde.

Divers auteurs ont recherché l'action de différents corps sur la glande thyroïde. Ils ont essayé l'action de corps tels que les vitamines A. B. et C, la diiodothyrosine, l'iode anorganique, les catéchols du sang, les sels de cuivre, les fluorures, l'insuline, les acides aminés, etc... Parmi les expériences qui nous intéressent ici il faut citer celle de Oehme. Cet auteur qui a poursuivi longuement ses recherches, a constaté une baisse du métabolisme de base après une injection de corticostérone. Dans une autre série d'expériences il a constaté que :

12 animaux traités par la thyroxine seule vécurent 19.6 jours en moyenne.

10 animaux traités par la thyroxine et l'extrait corticosurrénal vécurent 55.3 jours en moyenne.

Il a trouvé à peu près les mêmes résultats avec l'acide ascorbique et le glycocolle. Les essais avec le glucose, l'alanine, etc... ne donnèrent par contre aucun résultat. De plus, l'extrait corticosurrénal à fortes doses empêche la glycolyse du foie.

Rappelons ici les expériences de Quendall, Harrop, Windehaus, Weinstein qui sont arrivés au même résultat.

Il constate avec l'acide ascorbique une forte action anti-thyroïdienne qui fut dépassée seulement par celle du glycolle mais qui dépassait celle de tous les autres corps essayés. L'acide ascorbique additionné à la thyroxine prolonge la moyenne de vie des animaux condamnés à une mort rapide avec la thyroxine seule. Par contre l'influence de l'acide ascorbique sur le métabolisme de base est assez paradoxale d'après les expériences d'Oehme : l'acide ascorbique à fortes doses (25 mgr.) le fait baisser et l'élève à très petites doses (2 à 4 mgr.). En général l'influence favorable de l'acide ascorbique se manifeste par l'accumulation du glycogène hépatique. A ce point de vue les recherches d'Oehme concordent avec celles de tous les autres expérimentateurs.

Dans d'autres expériences poursuivies ultérieurement et avec plus de précision, Oehme constate nettement que 20-25 mgr. d'acide ascorbique s'opposent à l'augmentation des échanges produite par 100 gr. de thyroxine et que sous son influence le métabolisme de base peut tomber pour n'atteindre que 10 ou 15 % du chiffre trouvé avant l'expérience. Il rappelle que dans le scorbut on trouve aussi une augmentation du métabolisme de base et que cette augmentation est imputable pour certains auteurs à un hyperfonctionnement thyroïdien.

Il constate enfin qu'il y a dans le Cortex surrénal deux substances antagonistes de la thyroïde : l'acide ascorbique d'abord et un autre principe ensuite dont le rapport avec la vitamine C lui échappe (en tout cas l'oxydation le détruit ; serait-ce un pro-produit de la vitamine ?).

*
* *

Influence de la thyroxine et de la vitamine C sur les pigmentations.

Des recherches très intéressantes furent entreprises par

de nombreux auteurs en ce qui concerne les pigmentations en général et la dopa-réaction en particulier. Ces recherches nous intéressent vivement vu le rôle de la thyroxine dans les pigmentations et l'influence de la vitamine C sur celles-ci.

La formation de pigments semble dépendre de la présence d'un ferment — la dopa-oxydase — qui transforme la dioxy-phénylalanine en pigment mélanique.

C'est sur ce fait d'ailleurs qu'est basée la dopa-réaction : des coupes de peau animale sont exposées à la température ordinaire et à un $\text{pH}=7.4$, à l'action d'une dopa-solution au millième. On retrouve au bout de 24 heures, surtout dans les cellules de la basale un pigment reconnaissable par sa coloration brune et qui serait pour Bloch, qui est le père de la théorie, la mélanine elle-même.

Notons ici que toutes les cellules riches en pigment ou pro-pigment contiennent de la vitamine C.

Au point de vue clinique, Morawitz constate une diminution de la pigmentation addisonienne par administration de corticosurrénale en extrait, plus loin, une disparition de la mélanine chez un malade atteint de chloasma et d'entérocologie qui absorbait des jus de citron pour un syndrome scorbutique au début.

Von Teubnern décrit aussi le palissement des addisoniens par traitement avec de la poudre de corticosurrénale et des jus de fruits donc deux corps riches en acide ascorbique.

Ces faits furent également observés et ceci à plusieurs reprises, par des auteurs anglais.

Szent-Gyorgyi constata le premier, au point de vue expérimental, que la coloration brune des addisoniens et celle des tranches de certains fruits exposés à l'air est en rapport avec des processus d'oxydation. Et il conclut que l'acide ascorbique par ses propriétés réductrices, peut arriver à empêcher la formation de pigments.

Schroeder essaya l'action de l'acide ascorbique sur l'adrénaline, corps voisin de la dioxyphénylalanine et puis dans la dopa-réaction elle-même. Il trouva facilement in vitro une action freinatrice de l'acide ascorbique sur les oxydations pigmentaires. Il constata une absence de coloration sur les coupes de peaux de lapin et vérifia enfin la courbe glycémique et la courbe de pression artérielle sur des lapins soumis à l'action de l'adrénaline et de l'acide ascorbique. Sur la dopa-réaction elle-même, l'acide ascorbique exerce une action nettement empêchante. Schroeder conclut que cette action est due à l'activité oxydo-réductrice de la vitamine.

Faubl et Vessler constatent l'absence de toute action à dose physiologique et sur l'animal normal, mais trouvent une action freinatrice nette à fortes doses.

Schade s'est demandé si le même phénomène se produit également pour les pigmentations physiologiques et pour l'organisme entier.

Il a constaté que le masque de la grossesse reste inchangé. Mais il a fait des expériences très simples et probantes en employant le soleil artificiel. Il a irradié par ce moyen différents segments de la peau avec des intensités variant avec chaque segment et sur des sujets pâles à l'état normal. Il a poursuivi l'irradiation pendant une vingtaine de jours. Il a administré alors 200 mgr. d'acide ascorbique par jour (100 par os, et 100 en intra-veineuse). Il a commencé alors à irradier le membre et l'épaule du côté opposé.

Il a constaté ainsi un érythème bien moins intense et une pigmentation moins marquée et moins étendue du côté irradié au moment de la surcharge en acide ascorbique. Cette différence était encore très nette dix semaines après le début des expériences. La pigmentation du côté irradié en dernier avait presque totalement disparu et de plus, les parties exposées par la suite au soleil naturel furent plus pâles que lors

des étés précédents. Du côté irradié en premier, par contre, la pigmentation était toujours très nette.

Il souligne par ailleurs qu'au cours du traitement par l'acide ascorbique il constata de la fatigue, de l'abattement, de la vagotonie en somme et des modifications de la formule blanche : lymphocytose, éosinophilie, leucopénie en général. Tout ceci concorde bien avec ce que nous savons sur la pharmacodynamie de l'acide ascorbique.

Il conclut enfin en rappelant que l'acide ascorbique n'influence pas seulement la pigmentation mais aussi l'érythème qui la précède et il se demande ainsi si toute l'action de la vitamine ne pourrait être expliquée par son influence sur les capillaires.

Mais Faubl et Wessler donnent une autre explication qui nous semble plus plausible et plus en rapport avec l'activité anti-thyroïdienne et réductrice de l'acide ascorbique.

La présence 1° de mélanogène ou 3,4 dioxypénylalanine, 2° d'un ferment ou dopa-oxydase et enfin 3° d'oxygène est indispensable pour la formation de la dopa-mélanine. Or, l'acide ascorbique accepte facilement de l'oxygène d'où deux systèmes concurrents. Il suffit ainsi qu'il y ait une certaine teneur d'acide ascorbique dans la solution pour qu'il puisse, grâce à sa vitesse de réaction supérieure, réagir avec l'oxygène et l'écarter ainsi de l'autre accepteur.

*
* *

Influence de la thyroïde et de la vitamine C sur la teneur de l'iode sanguin.

Loehr a expérimenté sur des chiens normaux, thyroïdec-tomisés, surchargés en acide ascorbique. Il conclut à une nette diminution de la teneur de l'iode sanguin aussi bien

après thyroïdectomie qu'après administration d'acide ascorbique.

*
* *

Influence de la thyroïde et de la vitamine C sur le sang et ses éléments.

Pour Euler et Malmberg il est indubitable que certaines anomalies sanguines peuvent être considérées comme des avitaminoses.

Ils constatent que chez tout scorbutique il y a leucopénie et résistance diminuée aux infections.

Des animaux ayant un régime complet mais dépourvu de vitamine C ne présentent pas à tout coup de l'anémie ; par contre si on les soumet à un régime lacté également dépourvu de vitamine C, ils présentent tous de l'anémie et de la leucopénie. D'autres facteurs interviennent donc en plus de l'acide ascorbique. Les auteurs envisagent l'action de l'acide ascorbique sur la formule sanguine grâce aux rapports de celui-ci avec des catalyseurs tels que le fer et le cuivre, qui sont également des facteurs anti-anémiques. D'autre part, les propriétés réductrices de la vitamine C la font participer à la formation d'hémochromogène.

Jonas, lui, trouve dans le scorbut une nette diminution des hématies et du taux de l'hémoglobine.

Mottier et Chew concluent aussi à l'existence d'une anémie hypochrome sans relation avec les hémorragies scorbutiques.

Mais contrairement à Euler et Malmberg, Boeger et Martin ne trouvent pas de leucopénie et Senator constate même de la leucocytose.

L'administration d'acide ascorbique produit pour Enfinger et Gaehtgens une forte baisse du chiffre des leucocytes et des

myélocytes dans la leucémie myéloïde et ne provoque pas de changement chez l'homme sain. Boeger et Martin ne constatent pas d'amélioration dans les anémies secondaires, tandis que Kreitmair améliore avec de l'acide ascorbique des chats anémiés par la saponine.

Des expériences plus récentes et plus complètes d'Aszodi semblent avoir éclairci la confusion régnante jusqu'ici et prouvé que l'antagonisme thyroxine-acide ascorbique peut-être vérifié aussi sur la formule sanguine.

Aszodi soumet un groupe de cobayes à une alimentation riche en vitamine C et lui adjoint encore 30 à 150 mgr. d'acide ascorbique pur par voie sous-cutanée et par jour.

Un deuxième groupe est soumis à un régime scorbutigène.

Un troisième enfin, obtient un régime complet et est soumis à des injections quotidiennes de 100 à 250 γ de thyroxine.

Aszodi trouve chez les cobayes normaux un accroissement du chiffre des leucocytes avec l'âge. L'administration d'acide ascorbique provoque déjà au bout de trois à quatre jours une augmentation du nombre des hématies qui atteint son maximum à la fin de la première semaine. Ce fait est constaté sur tous les neuf cobayes sans exceptions. L'augmentation est en moyenne de 12,7 %. Le taux de l'hémoglobine s'élève un peu plus (16.9 %) d'où augmentation de l'index colorimétrique. Les leucocytes baissent au contraire et on trouve une légère éosinophilie et une baisse de la lymphocytose.

Le deuxième groupe présente au début une élévation qui, avec les progrès du scorbut se transforme en diminution notable du chiffre des hématies. Il y a dans le scorbut grave leucocytose avec augmentation de la lymphocytose et chute de l'éosinophilie.

Le troisième groupe traité par la thyroxine présente les mêmes modifications sanguines que le groupe scorbutique.

*
* *

La vitamine C et l'anatomie pathologique du Basedow.

L'acide ascorbique influence souvent l'image histologique de la thyroïde.

Marine, Baumann et Rosen ont trouvé une hyperplasie de type basedowien avec épithélium cylindrique chez des cobayes scorbutiques. Et, fait capital, cette hyperplasie céda à l'administration d'acide ascorbique.

Notila observa aussi au cours du scorbut une hyperplasie et une hypersécrétion du tissu thyroïdien qui augmentèrent avec l'évolution de la maladie.

Carrière, Morel et Gineste trouvent chez de jeunes cobayes scorbutiques des modifications histologiques au niveau de la thyroïde analogues à celles du basedow : hyperplasie, aspect prismatique de l'épithélium, vacuolisation de la colloïde.

Elmer, Giedosz et Szeps trouvent que l'acide ascorbique agit non seulement sur le fonctionnement mais aussi sur l'histologie même de la thyroïde.

B. — Les essais thérapeutiques

Les essais thérapeutiques sont à notre connaissance encore peu nombreux. A part les essais de Plehwe que nous avons cités à propos de la créatinurie, il faut signaler ceux de Loehr, ceux de Carrière et Gineste et Morel à Lille, ainsi que ceux de Sendrail.

Loehr a soigné pendant deux ans des basedows typiques avec de toutes petites doses (0 gr. 05) d'acide ascorbique par jour. Il les mettait de plus au régime lacto-végétarien et beaucoup plus tard à un régime se rapprochant de celui d'Abelin, donc riche en vitamine A, antagoniste elle aussi de l'hyperthyroïdie.

La durée moyenne du traitement ambulatoire était de 6 à 12 semaines. Dans 75 cas, il a constaté une baisse de la teneur en iode du sang. La plupart des cas furent nettement améliorés cliniquement. Il constata une reprise du poids, souvent une diminution du tremblement, des sueurs, de l'émotivité. La tachycardie et les troubles cardiaques résistèrent le plus longtemps.

Le métabolisme de base ne baissa souvent que plus tard. Loehr en conclut qu'il faut traiter ou préparer à l'intervention les basedowiens au moyen d'un régime et d'une association des vitamines A, B, et C.

Les cas rapportés par Carrière, Morel et Gineste, moins nombreux nous semblent plus probants encore, d'autant plus que les auteurs font preuve d'un bel esprit critique.

Dans un premier cas, un basedow léger, l'administration de 0 gr. 20 d'acide ascorbique par sous-cutanée, de 0 gr. 50 en cachets avec 0 gr. 10 de gardénal en plus, amène au bout de vingt-et-un jours une reprise de 3 kgs 500. Le pouls passe de 110-120 à 90-100, le métabolisme de base de +22,5 à 10 %. Après quinze jours encore le poids augmente à nouveau de

1 kg 600. Le traitement continue sous forme de 0 gr. 50 de vitamine C *per os* et de quelques citrons pressés. Au bout de vingt-et-un jours (deux mois en tout) la reprise de poids est de 11 kgs, le métabolisme de base est à — 7 %.

Dans un deuxième cas, un basedow léger également, traité par 0 gr. 20 d'acide ascorbique en sous-cutanée, 0 gr. 30 *per os* et quatre à cinq citrons, le poids augmente en 21 jours de 1 kg 800, le tremblement diminue, le métabolisme de base passe de +22 % à +9,7 %.

Dans un troisième cas, léger également, le même traitement que le précédent amène au bout de 28 jours une reprise de 3 kgs, une diminution du tremblement et de la tachycardie. Le métabolisme de base à +26 % primitivement est au bout de 28 jours à +14 % et après deux mois à +8 %.

Le quatrième cas, basedow léger, est traité par 0 gr. 10 d'acide ascorbique par sous-cutanée et 0 gr. 40 *per os*, plus 0 gr. 10 de gardénal. Le seizième jour, le poids est remonté de 2 kgs 100. Vingt-et-un jours après, le malade reprend encore 2 kgs. Le tremblement a disparu. Le métabolisme de base est passé de +22 % à +12 %.

Un cinquième cas, grand basedow, reçoit 0 gr. 30 par sous-cutanée et 0 gr. 50 *per os* d'acide ascorbique. Des citrons en plus. Au bout de 15 jours le poids remonte de 1 kg 700, le métabolisme de base passe de + 80 % à 62 %.

Un sixième cas, basedow moyen, très évolutif, est traité comme le précédent et reste inchangé.

Dans ces trois derniers cas, suivant l'avis même des auteurs la durée du traitement est encore trop courte pour avoir une opinion définitive.

Mais nous voyons quand même dans presque tous les cas une baisse du métabolisme de base, une reprise du poids. Souvent une amélioration du tremblement, parfois de la

tachycardie. Presque toujours une amélioration du psychisme.

Dans les cas légers et moyens, ce traitement semble suffire, dans les cas graves, il serait peut-être utile d'adjoindre une autre thérapeutique ou bien d'employer l'acide ascorbique comme médication préparatoire à l'intervention (ce que font beaucoup d'auteurs allemands).

Sendrail enfin rapporte en mai 38 l'histoire de vingt-six basedowiens nettement améliorés par l'acide ascorbique : reprise du poids et régression dans un cas de l'exophtalmie (fait non observé jusqu'ici par les autres auteurs). Malheureusement ses malades reçurent en plus de l'iode.

CHAPITRE II

RECHERCHES PERSONNELLES

Etant donné les circonstances actuelles nous nous sommes trouvés dans l'impossibilité de reprendre certaines recherches entreprises sur l'animal, le cobaye et le lapin, notamment.

Mais grâce au recrutement considérable de la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu et grâce à l'obligeance du D^r Welti, nous avons pu suivre de nombreux malades avant et après l'intervention au point de vue de leur élimination urinaire d'acide ascorbique.

Pour le dosage de la vitamine, nous nous sommes heurtés ainsi que nos innombrables prédécesseurs à la non-spécificité des méthodes.

La méthode de Bezsonnof est actuellement peu employée. Celle au ferricyanure a une technique encore peu précise. La méthode si élégante de Meunier nécessite un appareillage coûteux sous forme d'un électrophotomètre.

La méthode Bonsignore et Martini, très en vogue à l'étranger nécessite au préalable une forte irradiation de la solution de bleu de méthylène.

Nous avons donc employé la méthode au dichlorophénol-indophénol, qui paraît toujours la plus répandue. Nous n'avons pas réduit les urines par l'hydrogène sulfuré car, si la présence en quantité appréciable d'acide déhydroascorbique dans le plasma est certaine, elle est insignifiante dans les urines. Nous avons par contre pris soin d'acidifier au préalable celles-ci, éliminant ainsi les causes d'erreur provenant du glutathion. Nous faisons ajouter en moyenne 25 à 30 cc. d'acide chlorydrique, quantité suffisante pour éviter de doser la glutathion et insuffisante pour détruire la vitamine elle-même.

Le réactif et la vitamine réagissent ainsi suivant Birch, Harris et Ray molécule à molécule :

$$\text{C}^6\text{H}^5\text{O}^6 + \text{OC}^6\text{H}^2\text{Cl}^2\text{NC}^6\text{H}^4\text{ONa} \rightsquigarrow \text{C}^6\text{H}^5\text{O}^6 \text{ (a. déhydroascorbique)} + \text{HOC}^6\text{H}^2\text{Cl}^2\text{NHC}^6\text{H}^4\text{ONa} \text{ (dérivé incolore)}.$$

Nous croyons volontiers que les modifications apportées par Van Eeckelen et Emmerie — précipitation par l'acétate de mercure de la cystéine et des tannins — donnent plus de précision à la méthode, mais celle-ci cesse d'être ainsi un moyen de recherche clinique, simple et pratique.

Pour éviter de trop grandes erreurs, nous avons employé les deux dosages indiqués par Tillmans et Harris : l'un qui mène en versant le réactif goutte à goutte à une coloration rose, l'autre qui consiste au contraire à verser l'urine très rapidement jusqu'à décoloration du réactif.

Enfin nous avons dilué les urines au 1/5 ou au 1/10 suivant l'intensité de leur coloration.

Comme charge nous avons administré quotidiennement *per os* 250 mgr. d'acide ascorbique et noté le nombre d'oranges, mandarines ou citrons absorbés au-dessus du régime moyen de l'hôpital.

Il nous est arrivé de plus de suivre certains malades de façon ambulatoire. Ici le dosage quotidien s'avérant impos-

sible, nous avons procédé à des épreuves de charge massive et unique avant et après l'amélioration ou la guérison.

La charge massive est très variable suivant les auteurs : tantôt 700 mgr. tantôt 200 mgr. en intra-veineuse en récoltant les urines pendant les trois ou sept heures qui suivent. Tantôt au contraire, injection sous-cutanée. Nous avons procédé à des injections de 500 mgr en intra-musculaire et recueilli les urines des vingt-quatre heures qui suivirent.

RESULTATS

Tous nos malades, excepté trois, ont été suivis à la clinique chirurgicale du Professeur Mondor.

Les interventions pratiquées toutes par le Docteur Henri Welti, consistaient soit 1° en une thyroïdectomie subtotale d'emblée, soit 2° lorsque l'état du malade ne permettait pas une intervention en un seul temps en deux hémithyroïdectomies réalisant également au total une thyroïdectomie subtotale.

Le deuxième temps (la deuxième hémithyroïdectomie) avait lieu en principe trois mois après le premier temps (1^{re} hémithyroïdectomie).

Les malades opérés étaient soit des basedows trop graves d'emblée pour que l'on puisse escompter une amélioration marquée après le traitement médical, soit des basedows adressés au Dr Welti après échec de divers traitements médicaux ou radiothérapiques, soit des adénomes simples mais nécessitant une intervention vu les troubles de compression ou le danger de transformation maligne et qui nous ont servi de cas témoins.

Nous avons classé les malades opérés en trois groupes : 1° le premier comprend les thyroïdectomies subtotaless d'emblée et les deuxièmes temps opératoires réalisant également une intervention complète.

2° le deuxième comprend les premiers temps, c'est-à-dire, les hémithyroïdectomies subtotaless.

Le premier groupe est composé de malades ayant présenté une guérison cliniquement totale après leur intervention. Le deuxième au contraire est composé de malades ne pouvant supporter une intervention bilatérale en un seul temps. Ils présentèrent tous une nette amélioration qui s'est stabilisée vers le 3^e mois, date idéale pour la réintervention.

3° Le troisième groupe comprend les cas témoins.

Les diagnostics cliniques furent confirmés dans tous les cas de ces trois groupes par un examen histologique.

**I. — Malades ayant subi un deuxième temps opératoire
ou une opération en un seul temps**

OBSERVATION I.

Premier cas : Monsieur Pl..., âgé de 42 ans, ayant eu un premier temps en Septembre 40. Actuellement l'émotivité et l'instabilité sont revenues. La tachycardie est modérée 85-90. Tremblement. Exophtalmie légère.

Traitement préparatoire : Lugol XX gouttes, gardénal 0 gr. 10.
Depuis plusieurs semaines, mange 4 à 5 oranges par jour.

Epreuve de charge (250 mgr per os).

	Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre par 24 h.	Diurèse
1 ^{er} jour	— 250 mgr			
2 ^e jour	— 250 mgr	5.25 mgr	94.5 mgr	1800 cc
3 ^e »	— »			
4 ^e »	— »	12.5 »	187.5 »	1500 cc
5 ^e »	— »			
6 ^e »	— »	17.24 »	194 »	1125 cc
7 ^e »	— 0	<i>deuxième temps opératoire</i>		
(8 ^e) 1 ^{er} jour	— 250 mgr	11.1 mgr	99.9 mgr	900 cc
			crochet fébrile à 40°5	
2 ^e »	— »	8 »	30 »	375 cc
			T° à 38°	
3 ^e »	— »	28.5 »	313.5 »	1100 cc
T° revenue à la normale. Recommence à manger des oranges.				
4 ^e jour	— 250 mgr	54 mgr	594 mgr	1100 cc
5 ^e »	— »	22.7 »	397.25 »	1750 cc
6 ^e »	— »	28.6 »	328.9 »	1450 cc
7 ^e »	— »			
8 ^e »	— »	18.5 »	231.25 »	1250 cc

Ce malade fut donc rapidement saturé en apparence. Dès le 3^e jour, son excrétion atteignit 187.5 mgr ; mais, depuis des semaines, il se saturait d'acide ascorbique en avalant quatre à cinq oranges. Aussi, après son intervention, son excrétion dépassa rapidement 300 mgr.

Aussi, à notre avis, ce cas est favorable à l'hypothèse d'un antagonisme thyroïde-vitamine C.

OBSERVATION II.

Deuxième cas : Mlle Ch..., 12 ans. Basedow typique. Le début remonte à 39, peu après une hystérectomie pour fibrome. Peu après apparaissent : un goitre, de l'exophtalmie, un eczéma rebelle. Bientôt viennent s'ajouter un tremblement marqué, de la tachycardie, une fatigue croissante, un amaigrissement de 12 kgs.

Le métabolisme de base est à + 78 %.

Huit séances de rayons X n'améliorent pas cet état.

Par contre un traitement iodé associé à de l'opothérapie ovarienne amène une chute du métabolisme à 43 % et une reprise du poids.

En Novembre 1940. — 1^{er} temps suivi d'une forte amélioration avec reprise de 7 kgs.

En janvier 1941. — Réapparaissent des bouffées de chaleur, de la nervosité, un léger tremblement, de l'exophtalmie. Le pouls est à 100. La température instable 37°4-38°.

La malade avale en moyenne une mandarine par repas.

Traitement préopératoire : Lugol XX gouttes, gardénal 0 gr. 10. Digitaline 5 gouttes.

Epreuve de charge (250 mgr par os).

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre par 24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.33	8.31	625 cc
3 ^e » — »	1.82	une partie des urines a été jetée	
4 ^e » — »	2.38	18.40	775 cc
La malade est très nerveuse ce jour là. Le pouls est à 120 La T° à 38°			
5 ^e » — »	1.82	17.29	950 cc
6 ^e » — »			
7 ^e » — »	3.33	Perte de 2 mictions	
8 ^e » — »	4.76	57.12	1200 cc
9 ^e » — »	6.66	79.92	1200 cc
La malade n'est pas saturée au bout de 9 jours,			
10 ^e » — 0	<i>deuxième temps opératoire qui réalise ainsi une hémithyroïdectomie subtotale.</i>		
(11 ^e) 1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	27.77	131.90	475 cc
		T° à 38°6	
3 ^e » — »	37	203.50	550 cc
		T° à 37°9	
4 ^e » — »	33.33	166.65	500 cc
5 ^e » — »	28.6	214.5	750 cc
6 ^e » — »	23.8	238	1000 cc
7 ^e » — »			
8 ^e » — »	25	300	1200 cc

La malade est saturée dès le deuxième jour qui suit l'intervention malgré l'oligurie et la fièvre. L'interruption de la charge n'a été que de vingt-quatre heures ; il est donc difficile d'affirmer à priori le rôle de l'ablation de la thyroïde dans la saturation.

OBSERVATION III.

Troisième cas : Madame Da..., 24 ans. Basedow grave, mais sans amaigrissement ; au contraire, bouffissure faciale et oedème dur, violacé, des membres inférieurs. Métabolisme de base à + 89 %. Aménorrhée depuis 3 ans. Diarrhée.

Premier temps en Octobre 1940 (hémithyroïdectomie gauche). Amélioration nette de tous les signes pendant deux mois. Les règles reviennent. Puis, nouvelle rechute.

Actuellement, tous les signes de la série basedowienne. Le poids aussi commence à baisser.

Traitement préparatoire : Diiodothyrosine (le Lugol n'est plus supporté), gardénal ; les derniers jours, Digitaline V gouttes.

La malade mange 3 à 4 oranges par jour.

Epreuves de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »			
3 ^e » — »	0.91	11	1200 cc
4 ^e » — »	1.11	15.12	1375 cc
5 ^e » — »			
6 ^e » — »	2.4	18	750 cc
7 ^e » — »	2	16	800 cc
Malgré l'oligurie, la malade boit 2 à 3 litres par jour.			
8 ^e » — 25 cgr	3.22	28.11	875 cc
9 ^e » — »			
10 ^e » — »	5.9	32.45	550 cc
La malade se sent nettement moins nerveuse. Mais le pouls reste en plateau à 115 environ.			
11 ^e » — »	19.2	230.4	1200 cc
12 ^e » — »			
13 ^e » — »	4.7	41.25	875 cc

La malade subit le 2^e temps le 12 février. Du 3 au 15 février c'est-à-dire pendant 12 jours, elle ne reçoit pas d'acide ascorbique.

1 ^{er} jour — 25 cgr + 5 oranges (d'habitude 2 à 4 oranges)			
2 ^e » — »	20	90	450 cc
donc oligurie très nette. T° à 38°			
3 ^e » — »	35.7	249.9	700 cc
4 ^e » — »	24.39	121.95	500 cc

5 ^e	»	—	»	22.7	272.4	1200 cc
1 ^{er} jour de diurèse normale						
6 ^e	»	—	»	38.46	346.14	900 cc

OBSERVATION IV.

Quatrième cas : Monsieur Ca..., opéré en un seul temps. Agé de 41 ans.

Petit basedow d'apparition récente. Amaigrissement de 12 kgs en six semaines. L'appétit est conservé. Fatigue générale, douleurs musculaires, nervosisme, irritabilité, tremblement, pouls à 120. Petit goître médian. Erethisme cardiaque. Foie gros. Léger ethylisme. Métabolisme de base + 24 %. Instabilité thermique.

Après injection de 500 mgr de vitamine C, on retrouve dans les urines de 24 heures 15.40 mgr soit 3 %. Concentration 0.77. Donc forte carence et cependant depuis 15 jours le malade absorbe deux oranges par jour.

Hospitalisé quelques jours après. Traitement Lugol XX gouttes, gardénal 0.05.

Epreuve de charge.

Jours				Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total par 24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er}	jour	—	25 cgr			
2 ^e	»	—	»	1.78	26.70	1500 cc
3 ^e	»	—	»	2.44	24.40	1000 cc
4 ^e	»	—	»	1.73	21.62	1250 cc
5 ^e	»	—	»	1.54	22.33	1450 cc
6 ^e	»	—	»	1.61	18.51	1150 cc
7 ^e	»	—	»			
8 ^e	»	—	»	1.85	35.15	1900 cc
9 ^e	»	—	»	2.85	49.87	1750 cc
10 ^e	»	—	0	3.84	urines de la nuit perdues	
(12 ^e)	11 ^e	»	0		opération	
(13 ^e)	1 ^{er}	»				
2 ^e	»	—	25 cgr	29.41	176.46	600 cc
3 ^e	»	—	»			
4 ^e	»	—	»	71.42	428.52	500 cc
5 ^e	»	—	»	33.33	316.63	950 cc

Cinquième cas : Madame Bo..., 37 ans. Premier temps le 30 Décembre 1940. Basedow moyen dont le début remonte à un an.

Peu après le premier temps, le tremblement est revenu, menu, fin. L'exophtalmie persiste. La tachycardie, les sueurs ont disparu. Les palpitations ne sont plus que passagères. Le métabolisme de base est augmenté.

Traitement pré-opératoire, lugol, digitaline.

La veille du deuxième temps un prélèvement d'urines sans charge relève pour 100 cc une concentration égale à 1,1 mgr, donc très basse.

Aussitôt après l'intervention *épreuve de charge* :

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	7.69	urines perdues en partie	
3 ^e » — »	11.11	»	
4 ^e » — »	29.27	175.62	600 cc
5 ^e » — »	28.50	171	600 cc
6 ^e » — »			
7 ^e » — »			
8 ^e » — »	27.11	325.32	1200 cc

La malade n'ayant pas reçu d'acide ascorbique avant l'intervention et ayant une concentration très faible la veille de celle-ci, la saturation rapide ne peut être due qu'à l'ablation de la thyroïde.

OBSERVATION VI.

Sixième cas : Madame Mo..., âgée de 34 ans. Basedow moyen.

Croissance arrêtée à 13 ans.

En 1935, exophtalmie unilatérale, gauche, isolée.

Subit pendant 4 ans un traitement antispécifique, vu : 1° cette exophtalmie, 2° la mort d'un enfant à la naissance, 3° un Desmoulière légèrement positif.

Ce traitement n'influence en rien l'exophtalmie et en Décembre 39, celle-ci devient bilatérale en même temps qu'apparaissent un goitre, un tremblement marqué, des sueurs, des bouffées de chaleur.

Traitée par du Lugol et des calmants. L'exophtalmie semble diminuer un peu, mais en Mai 1940 apparaissent des palpitations. La malade très forte de son naturel, perd 14 kgs. Cet amaigrissement est arrêté par le Lugol à la dose de L gouttes par jour. Actuellement se sent nettement améliorée. Le métabolisme de base reste inchangé à + 28 % et + 27 %, malgré le traitement.

Epreuve de charge :

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	2.5	38.75	1.550 cc
3 ^e » — »		urines jetées	
4 ^e » — »	9.09	urines jetées en partie.	
5 ^e » — »	4	40	1.000 cc
6 ^e » — »	7.69	96.12	1.250 cc
7 ^e » — »	14.28	221.34	1.550 cc

Opération en un seul temps (thyroïdectomie subtotale).

Arrêt de l'épreuve de charge pendant 6 jours.

(14 ^e)	1 ^{er}	»	—	»			
	2 ^e	»	—	»	13.33	106.64	800 cc
	3 ^e	»	—	»	23.81	190.48	800 cc
	4 ^e	»	—	»			
	5 ^e	»	—	»			
	6 ^e	»	—	»	21	231	1.100 cc

★
★★

II. — Malades n'ayant subi qu'un premier temps (le deuxième temps n'a lieu qu'au moins trois mois après le premier)

OBSERVATION VII.

Premier cas : Madame La..., 22 ans. Petit goître apparu en Mai 39 sans autres troubles. Puis au bout de 6 mois, amaigrissement progressif (5 kgs).

En Juillet 40 : Ligature bilatérale des artères thyroïdiennes.

Le goître cesse d'être pulsatile, mais bientôt apparaissent des palpitations, de l'exophtalmie progressive, de l'émotivité. Tremblement transitoire. Sueurs, bouffées de chaleur. Aménorrhée depuis Mai 40. Pouls entre 80 et 100. Diarrhée, Diagnostic : Adénome Basedowifié.

La malade mange 2 à 3 oranges par jour.

Traitement préparatoire : Lugol XX gouttes.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.61	16.90	1050 cc
3 ^e » — »	0.95	9.97	1050 cc
4 ^e » — »	1.15	13.22	1125 cc
5 ^e » — »	5.9	41.30	700 cc

Très nerveuse. On adjoint au Lugol, du gardénal et de la digitaline.
La malade absorbe 4 oranges.

6 ^e jour — 25 cgr	16.66	108.29	650 cc
7 ^e » — »			
8 ^e » — »	9.09	86.35	950 cc

Malade plus calme. Le pouls passe de 115 à 85.

9 ^e » — »	5.86	39.69	675 cc
10 ^e » — 15 cgr	4	44	1100 cc
11 ^e » — 0	1 ^{er} temps opératoire.		

(12 ^e)	1 ^{er}	»	—	25 cgr		
	2 ^e	»	—	»	13.5	128.25 950 cc
					La température est entre 39° et 40°. Le pouls à 120.	
	3 ^e	»	—	»	14.28	107.10 750 cc
	4 ^e	»	—	0		
	5 ^e	»	—	»		

La température se maintient élevée. Les urines : bouillon sale.
La malade reçoit du Soludagénan en piqûre intramusculaire.

6 ^e jour	— 25 cgr	15.15	45.45	300 cc
7 ^e	» — »	25.6	150	600 cc

L'oligurie persiste, mais la fièvre est tombée, les urines
Sont limpides. Les sulfamides ont été arrêtés la veille.

8 ^e jour	— 25 cgr			
9 ^e	» — »	10.8	140.4	1.300 cc
10 ^e	» — »	7.69	92.28	1.200 cc (non acidifiées)
11 ^e	» — »			
12 ^e	» — »	11.11	188.87	1.700 cc

Cette malade a eu des urines très alcalines et la dose d'acide chlorhydrique a du être insuffisante pour atteindre le pH voulu.

De plus, ainsi que l'ont signalé de nombreux auteurs, la fièvre et les antiseptiques diminuent l'excrétion d'acide ascorbique en élevant son métabolisme.

La saturation pré-opératoire n'a pas été atteinte au bout de 10 jours, mais dès le 6^e jours la malade a atteint un palier qu'elle n'a pu dépasser.

L'examen histologique montre un goître colloïde banal avec un nodule à vésicules basedowiennes.

OBSERVATION VIII.

Deuxième cas : Madame M..., 53 ans.

Basedow grave avec signes au complet en 1925.

En 1927, ligature bilatérale suivie à 3 mois d'intervalle d'une hémithyroïdectomie droite puis d'une hémithyroïdectomie gauche.

Très améliorée par la suite, mais persistent une légère exophtalmie, un gros amaigrissement et quelques palpitations.

La résection par suite des difficultés techniques avait été insuffisante.

Actuellement, à nouveau, tachycardie, palpitations, dyspnée, fatigue, bouffées de chaleur, tremblement, émotivité, insomnie perte de cheveux, tendance à la diarrhée.

Le corps thyroïde a repoussé des deux côtés.

Traitement pré-opératoire : digitaline, gardénal, lugol.

La malade a absorbé quinze jours avant son hospitalisation 100 cgr d'acide ascorbique.

De plus elle absorbe 2 oranges en moyenne par jour.

Epreuve de charge.

Jours			Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour	—	25 cgr			
2 ^e	»	—	1.42	une partie des urines jetée	
3 ^e	»	—	1.33	6.98	525 cc
4 ^e	»	—	2.43	27.33	1125 cc
Se sent beaucoup moins nerveuse. Epreuve un bien être général.					
5 ^e	»	—	5	87.50	1750 cc
6 ^e	»	—			
7 ^e	»	—	11.1	88.8	800 cc
8 ^e	»	—	0	<i>premier temps opératoire (nouvelle hémithyroïdectomie)</i>	
(10 ^e) 1 ^{er} jour	—	25 cgr			
2 ^e	»	—	25	212.5	850 cc
3 ^e	»	—	21.73	T° à 38°6 195.57	900 cc
4 ^e	»	—	10.40	T° à 38°4 189.8	1825 cc
5 ^e	»	—	5	T° à 38° 87.5	1750 cc
6 ^e	»	—	10	95	950 cc
7 ^e	»	—	7.7	61.6	800 cc
8 ^e	»	—	3.33	24.97	750 cc
9 ^e	»	—			
10 ^e	»	—	9.43	148.52	1575 cc
11 ^e	»	—			
12 ^e	»	—			
13 ^e	»	—	17.8	155.75	875 cc

La malade a subi l'ablation de la pyramide et d'un lobe. Il reste encore un lobe à enlever.

Absorbant une quantité quotidienne largement suffisante de vitamine C la malade atteint rapidement un palier à 87°5 le 5^e jour, mais n'arrive pas à éliminer une quantité suffisante pour signer une véritable saturation.

Après l'intervention, la saturation est extrêmement rapide, le 2^e jour, malgré la fièvre. Mais surtout, phénomène curieux, dès le 5^e jour on assiste à une baisse progressive de l'excrétion qui ne revient à la normale que vers le 10^e jour. La température aux environs de 38° ne suffit pas à l'expliquer, d'autant plus que la saturation a été atteinte avec une fièvre à

38°6. Par contre, le bocal d'urines est vraiment significatif. Dès le 5^e jour, la diurèse tombe de 1750 cc à 950 cc, et se maintient à des chiffres bas jusqu'au 9^e jour où l'excrétion revient à la normale.

OBSERVATION IX.

Troisième cas : Madame Ma.... Basedow moyen. Métabolisme de base à + 27 %.

Apparu en 1937, s'accompagne surtout d'un amaigrissement marqué, d'une hypoménorrhée, de tremblement, palpitations et dyspnée, ainsi que d'un vitiligo.

Traitement préparatoire : Lugol, Digitaline, Gardénal.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »			
3 ^e » — »	Ligature bilatérale des artères thyroïdiennes		
4 ^e » — »			
5 ^e » — »	2.5	10.625	425 cc
6 ^e » — »			
7 ^e » — »	3.12	32.76	1050 cc
8 ^e » — »	5.71	57.10	1000 cc
9 ^e » — »	4.35	63.07	1450 cc
10 ^e » — »	7.14	108.89	1525 cc
11 ^e » — »	12.5	131.25	1050 cc
12 ^e » — »	11.1	122	2000 cc
13 ^e » — »			
14 ^e » — »	11.1	172.05	1550 cc
15 ^e » — »	15.3	196.55	1350 cc
16 ^e » — »	13.15	253.14	1925 cc
17 ^e » — »	11.9	172.55	1825 cc

1^{er} temps opératoire

Pendant une dizaine de jours la malade ne reçoit pas d'acide ascorbique.

1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	4	59	1475 cc
3 ^e » — »	9.09	90.9	1000 cc
4 ^e » — »	14.28	217.77	1525 cc
5 ^e » — »	12.19	213.32	1750 cc
6 ^e » — »	9.09	145.44	1600 cc
7 ^e » — »			
8 ^e » — »	11.11	177.76	1600 cc

La malade saigne entre le 2^e et le 5^e jour. Petite hémorragie mêlée à une quantité importante de sérosité et qui ne semble pas influencer la saturation.

OBSERVATION X.

Quatrième cas : Mademoiselle Ch..., 21 ans. Adénome toxique grave, goître apparu à 13 ans avec les premières règles, sans autres troubles.

En 1939, apparaissent une asthénie extrême, de la nervosité, de l'irritabilité, de la dyspnée, des palpitations, une exophtalmie légère, de l'amaigrissement. Aménorrhée pendant 11 mois.

En Juin 39, oedème des chevilles, des mains, de la face. On trouve une faible albuminurie. Les oedèmes ne disparaissent complètement qu'en Octobre 1940. Métabolisme de base à + 40 %.

Depuis Décembre 1940, reprise de l'aménorrhée. Amaigrissement de 8 kgs en deux mois 1/2. L'asthénie, le dyspnée augmentent. De nouveaux signes renforcent les précédents : bouffées de chaleur, sueurs, diarrhée.

Cœur gros et érétique. Léger oedème sus-molléolaire. Pouls entre 100 et 110. Pigmentation de tout le corps prédominant à la face, surtout aux paupières supérieures et à la région temporo-maxillaire.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — » + 1 orange	1.11	8.32	750 cc
3 ^e » — 25 cgr			
4 ^e » — »	1.92	11.04	575 cc
5 ^e » — »	1.66	12.03	725 cc
6 ^e » — »			
7 ^e » — »	2.63	18.40	700 cc
8 ^e » — »	1.69	16.90	1000 cc
9 ^e » — »	3.33	30.80	925 cc
10 ^e » — »	7.14	91.03	1275 cc
11 ^e » — »	13.5	97.88	725 cc

Se sent mieux ; moins nerveuse. Le pouls est entre 80 et 100.

12 ^e jour — 25 cgr			
13 ^e » — »	14	98	700 cc
14 ^e » — »	14.28	99.96	700 cc
	Pouls normal		
15 ^e » — 0	8	84	1050 cc (peu acidifiée)

Les 15^e, 16^e et 17^e jours -- pas d'acide ascorbique

Le 16^e jour — *Premier temps opératoire (hémithyroïdectomie g., large).*

Reprise de l'épreuve de charge

(18 ^e) 1 ^{er} » — 25 cgr			
2 ^e » — »	15.39	157.75	1025 cc
	T° à 37°8 — P à 120		
3 ^e » — »	16.66	187.42	1125 cc
	T° à 37°8 — P à 115		
4 ^e » — »	10	60	600 cc
	T° à 37°6 — P à 100		

Présence d'albumine dans les urines. Oligurie.

5 ^e	»	—	»	8.33	81.22	975 cc
				T° à 37°6 — absorbe de l'eau lactosée		
6 ^e	»	—	»	7.14	171.36	2400 cc
7 ^e	»	—	»	7.81	171.82	2200 cc
8 ^e	»	—	»	15.38	230.70	1500 cc
9 ^e	»	—	»	6.25	137.05	2200 cc

Ce n'est que le 10^e jour que cette malade atteint un palier mais elle n'arrive pas à la saturation complète. Celle-ci, par contre, se produit dès le 3^e jour de l'épreuve de charge qui suit l'intervention.

Cependant, dès le 4^e jour, l'excrétion retombe à un chiffre très bas. Le bocal d'urines est très significatif, d'autant plus que l'albuminurie et le suboedème signent l'atteinte renale. Tant que dure l'oligurie, les chiffres restent bas. Dès le lendemain de l'absorption d'eau lactosée, le diurèse remonte et dépasse la normale, l'excrétion urinaire d'acide ascorbique suit docilement la courbe.

OBSERVATION XI.

Cinquième cas : Madame P..., âgée de 42 ans. Basedow moyen. A la suite d'une forte émotion, aménorrhée qui persiste depuis 1937.

En Février 39. — Palpitations, tremblement, nervosité extrême. Amaigrissement de 17 kgs en 3 mois.

En Juin 39, on découvre un petit goître. Métabolisme de base à + 29 %. Traitée par du Lugol et des antispasmodiques elle reprend 10 kgs. Tous les symptômes s'amendent. Mais en 1940, à la suite d'une nouvelle émotion, rechute. Elle maigrit de 5 kgs en un mois. En Avril, le métabolisme de base est à + 39 %, en Septembre 40 il est à + 70 %. Le traitement reste cette fois sans effet. La malade continue à maigrir. Le syndrome est au complet. Instabilité thermique.

Traitement préparatoire : Gardénal, Lugol, Digitaline.

Epreuve de charge.

Jours				Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre par 24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour	—	25	cgr			
2 ^e	»	—	»	1.11	9.71	875 cc
3 ^e	»	—	»	1.78	16.02	900 cc
4 ^e	»	—	»	1.53	17.59	1150 cc
5 ^e	»	—	»			
6 ^e	»	—	»	2.5	23.75	950 cc

7 ^e	»	—	»	2.63	20.38	775 cc
8 ^e	»	—	»	2.22	16.09	725 cc

*Pendant 4 jours la malade ne reçoit pas d'acide ascorbique.
Premier temps opératoire le 8^e jour. L'épreuve de charge
est reprise le 12^e jour.*

(12 ^e)	1 ^{er} jour	—	25 cgr			
	2 ^e	»	—	»	3.57	17.85 500 cc
	3 ^e	»	—	»	6.25	T° à 38°6 59.37 950 cc
	4 ^e	»	—	»	16.66	T° à 38°2 149.34 900 cc
	5 ^e	»	—	»	16.66	T° à 38° 149.94 900 cc
	6 ^e	»	—	»	16.12	177.32 1100 cc
	7 ^e	»	—	»	12.5	156.25 1250 cc
	8 ^e	»	—	»		(non acidifiée)
	9 ^e	»	—	»	16.12	193.44 1200 cc

Rien à signaler pour cette malade, sauf un gros hématome diffus au devant du grand pectoral droit et qui s'est résorbé en 4-5 jours.

OBSERVATION XII.

Sixième cas : Monsieur Me..., 43 ans, Basedow grave avec troubles cardiaques dont l'origine semble antérieure à l'apparition de l'hyperthyroïdie (poussée passagère d'hypertension à 26 ans).

A partir de Février 1940, premiers signes de Basedow. Amaigrissement de 28 kgs en 6 mois. Les signes se complètent en Novembre. A ce moment métabolisme de base à + 88 %. En Décembre à + 61 %, en Janvier 41 à + 50 % après traitement médical. De plus amélioration des autres signes d'hyperthyroïdie, lorsqu'apparaissent des symptômes d'asystolie : oedème, gros foie, congestion des bases.

Finalement, en Mars, après un traitement intense, le malade est en état de subir une hémithyroïdectomie. L'asystolie a presque complètement disparu : le malade est calme et a repris un peu de poids.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour	— 25 cgr		
2 ^e	» — »	0.5	10 2000 cc
3 ^e	» — »	2.22	33.3 1500 cc
4 ^e	» — »	3.03	53.02 1750 cc
5 ^e	» — »	5.55	93.35 1700 cc
		Accuse un net bien être. Sent revenir ses forces.	
6 ^e	» — »		
7 ^e	» — »	6.25	84.37 1350 cc

3^e » — » 1^{er} temps opératoire

Pendant les quatre jours qui suivent, la malade ne reçoit pas d'acide ascorbique. Reprise de l'épreuve de charge le 12^e jour.

(12 ^e)	1 ^{er}	»	—	»			
	2 ^e	»	—	»	1.66	18.26	1100 cc
	3 ^e	»	—	»	17.85	223.125	1250 cc
	4 ^e	»	—	»	9.09	209.07	2300 cc

OBSERVATION XIII.

Septième cas : Mademoiselle Da..., 14 ans. Basedow assez léger.

En Mars 1940, apparition brusque d'un goitre. Tous les signes de la série furent aussitôt au complet : tremblement, tachycardie, amaigrissement de 8 kgs en 2 mois, exophtalmie légère, sueurs, insomnie, palpitations. La malade n'est pas réglée.

Un séjour en Bretagne et le repos améliorent nettement cet état. Reprise de 10 kgs. La malade est actuellement dans d'excellentes conditions pour subir une intervention. Les forces sont revenues, l'amaigrissement est arrêté. Seules persistent une légère diarrhée et une tachycardie à 100, 120.

Quatre épreuves successives montrent un métabolisme nettement augmenté.

Traitement pré-opératoire : Lugol, gardénal.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.20	9	750 cc
3 ^e » — »	1.85	9.25	500 cc
4 ^e » — »	1.17	11.99	1025 cc
5 ^e » — »			
6 ^e » — »	2.63	17.09	650 cc
7 ^e » — »	2.63	39.45	1500 cc
8 ^e » — »	2.22	26.62	1200 cc
9 ^e » — »			
10 ^e » — »	6.66	73.26	1100 cc
11 ^e » — 0	10	110	1100 cc
12 ^e » — 0	premier temps opératoire		

*Du 11^e au 17^e jour la malade ne reçoit pas d'acide ascorbique
Reprise de l'épreuve de charge le 17^e jour.*

(17 ^e)	1 ^{er} jour	—	25 cgr			
	2 ^e	»	—	»	5.55	69.37 1250 cc
	3 ^e	»	—	»	4.54	47.67 1050 cc
	4 ^e	»	—	»	5	55 1100 cc
	5 ^e	»	—	»	11.5	126.5 (non acidifiées) 1100 cc
	6 ^e	»	—	»	12.5	150 1200 cc

OBSERVATION XIV.

Huitième cas : Mademoiselle Le..., 17 ans. Basedow moyen. Apparition en Décembre 39 d'un goître, de palpitations, de dyspnée, de tremblement, de tachycardie légère, d'exophtalmie, de sueurs, de céphalée, etc... Pas d'amaigrissement. Aménorrhée. L'Iode, l'Héματοéthyréidine restent sans effet.

Le caractère se modifie, la jeune fille devient nerveuse, irritable, son goître continue à grossir. Le métabolisme de base est augmenté.

La malade se sent très fatiguée, courbaturée ; le tremblement est devenu ces derniers temps extrêmement intense.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	0.8	12	1500 cc
3 ^e » — »	1.43	17.16	1200 cc
4 ^e » — »			
5 ^e » — »	1.66	17.43	1050 cc

Une angine aiguë se déclare. La malade est envoyée pour 3 semaines au Vésinet, d'où elle revient nettement améliorée, au point de vue général. Reprise de l'épreuve de charge.

1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.53	15.30	1000 cc
3 ^e » — »			
4 ^e » — »	2	21	1050 cc
	P. à 100		
5 ^e » — »	1.25	18.75	1500 cc
	P. 105-115		
6 ^e » — »	1.25	13.75	1100 cc
	P. 120		
7 ^e » — »	3.33	31.63	950 cc
	P. 120		
8 ^e » — »	3.70	25.90	700 cc
9 ^e » — »	1.25	10.62	850 cc
	P. 120		(non acidifiées)
10 ^e » — »			
11 ^e » — »			
	nouvelle poussée. Nervosité et tremblement accrus.		
12 ^e » — »	1.01	10.1	1000 cc
	P. 120		
13 ^e » — »	0.92	7.36	800 cc
	P. 125		

La poussée évolue malgré l'accroissement de la médication sédatrice et l'élimination de l'acide ascorbique décroît parallèlement bien que l'on soit arrivé au 13^e jour de la charge.

★ ★

III. — Cas témoins. — Adénomes simples

OBSERVATION XV.

Premier cas : Madame Mo..., âgée de 39 ans, adénome simple.

Voit apparaître peu après un accouchement un goître sans aucun trouble.

Ce goître reste stationnaire pendant douze ans. A partir de 1938, la malade commence à engraisser. Elle est un peu plus nerveuse et irritable. Aucun autre signe de la série Basedowienne.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.33	7.64	575 cc
3 ^e » — »	1.78	17.35	975 cc
4 ^e » — »	8.50	119.68	850 cc
5 ^e » —	<i>Opération</i>		

Pendant 3 jours, la malade ne reçoit pas d'acide ascorbique.

Reprise de l'épreuve de charge le 8^e jour.

(8 ^e) 1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	5.75	28.52	500 cc
3 ^e » — »		urines perdues	
4 ^e » — »	25	133.75	575 cc

Cette malade met donc le même temps avant et après l'intervention pour éliminer sensiblement la même quantité d'acide ascorbique.

OBSERVATION XVI.

Deuxième cas : Monsieur Bo..., 41 ans. Adénome simple.

Mère porteuse de goître.

Le malade a vu apparaître un goître il y a 3 ans qui depuis n'a cessé de grossir causant de la gêne respiratoire. Aucun trouble basedowien. Le pouls est à 60. Tendance à la constipation. On sent au palper plusieurs adénomes. Ce malade présente une forte carence alimentaire. Depuis 5 mois, il n'a mangé ni fruits ni salade.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.3	15.6	1200 cc
3 ^e » — »	0.83	8.09	975 cc
4 ^e » — »	mange une orange, la 1 ^{re} depuis des mois.		
	0.92	20.93	2275 cc

5 ^e	»	—	»	1.78	21.36	1200 cc
6 ^e	»	—	»			
7 ^e	»	—	0	0.82	15.99	1950 cc

Le malade est opéré

Reprise de l'épreuve de charge le 9^e jour.

(9 ^e)	1 ^{er} jour	—	25 cgr			
	2 ^e	»	—	»	1.88	14.10 750 cc

jusqu'au 5^e jour la température reste très élevée.
On arrête l'épreuve pour ne la reprendre que le sixième jour.

	1 ^{er} jour	—	25 cgr			
	2 ^e	»	—	»	2.86	28.6 1000 cc
	3 ^e	»	—	»	5.55	38.85 700 cc
	4 ^e	»	—	»	3.1	29.45 950 cc
	5 ^e	»	—	»		
	6 ^e	»	—	»	9.09	90.9 1000 cc
	7 ^e	»	—	»	11.11	105.54 950 cc
	8 ^e	»	—	»	12.5	150 1200 cc
	9 ^e	»	—	»		
	10 ^e	»	—	»	9.09	131.80 1450 cc

Chez ce malade, la saturation n'était donc pas atteinte le septième jour de l'épreuve qui précéda l'intervention. Il en fut de même après celle-ci. Le malade fut saturé le 8^e jour.

OBSERVATION XVII.

Troisième cas : Madame Da..., 41 ans, adénome banal.

Malade provenant d'une région à goîtres. A signaler qu'elle présentait une tuberculose pulmonaire évolutive qui semble complètement cicatrisée depuis 1 an.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	1.66	urines perdues en partie	
3 ^e » — »	1.22	15.25	1250 cc
4 ^e » — »	2	10	500 cc
5 ^e » — »	3.22	28.98	900 cc
6 ^e » — »			
7 ^e » — »	11.1	111	1000 cc
8 ^e » — »	16.60	189.90	1500 cc
9 ^e » — 0	20	190	950 cc

Intervention (hémithyroidectomie droite)

Reprise de l'épreuve de charge deux jours après

(12 ^e)	1 ^{er} jour	—	25 cgr			
	2 ^e	»	—	»	0.99	12.87 1300 cc

3 ^e	»	—	»			
4 ^e	»	—	»			
5 ^e	»	—	»	11.11	133.32	1200 cc
6 ^e	»	—	»	4.35	55	1375 cc

Six jours après le début de la charge, la malade n'est pas encore saturée. L'intervention ne semble donc en rien accélérer la saturation dans les adénomes non basedowifiés.

*
* *

IV. — Elimination d'acide ascorbique chez une malade non opérée

(Malade du service du Professeur H. Bénard)

OBSERVATION XVIII.

Premier cas : Madame De..., 44 ans ; Basedow assez grave.

Le début remonte à 20 mois. A ce moment apparurent des palpitations, un tremblement général empêchant tout travail, un petit goitre fut découvert lors d'un examen médical. A partir de Juin 40, le goitre grossit, les symptômes s'intensifient, une légère exophtalmie, de la tachycardie s'ajoutent aux signes précédents.

Douze séances de radiothérapie font regresser le goitre et provoquent une nette amélioration. Celle-ci cependant ne dure pas longtemps. Une rechute se produit et la malade est hospitalisée. Elle est très amaigrie, sujette aux palpitations, le pouls est rapide, le tremblement menu, le cœur érethique. On entend un souffle systolique de la pointe. Le regard est brillant, fixe. Les règles sont arrêtées depuis un an.

Le métabolisme de base est à + 80.5 % et descend après un traitement iodé et la mise au repos complet à + 31.4 %, le 3 Février. -

Le 10 Février commence l'épreuve de charge.

Epreuve de charge.

Jours				Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour	—	25	cgr			
2 ^e	»	—	»	2.5	43.75	1750 cc
3 ^e	»	—	»	3.44	51.60	1500 cc
4 ^e	»	—	»	6.66	113.22	1700 cc
5 ^e	»	—	»	2.63	34.19	1300 cc
6 ^e	»	—	»	10	120	1200 cc
7 ^e	»	—	»			
8 ^e	»	—	»	2.27	22.70	1000 cc
					(perte d'une miction)	
9 ^e	»	—	»	6.66	116.55	1750 cc
10 ^e	»	—	»	8.33	112.45	1350 cc
11 ^e	»	—	»	7.14	107.10	1500 cc
12 ^e	»	—	»			
13 ^e	»	—	»	12.5	131.25	1050 cc
14 ^e	»	—	»	9.09	140.89	1550 cc

15 ^e	»	—	»			
16 ^e	»	—	»	10	175	1750 cc

Jusqu'au 4^e jour de l'épreuve de charge, la malade recevait XX gouttes de Lugol. A partir de ce jour-là aucun traitement ne fut institué, sauf le repos complet au lit. De plus la malade absorbait en moyenne le jus de deux oranges.

Un premier palier fut atteint rapidement — le 4^e jour : 113.22 mgr — la malade n'étant pas carencée au point de vue alimentaire. Mais la vraie saturation ne fut atteinte que le 16^e jour, donc avec un retard considérable.

Enfin dès le 4^e jour la malade accuse un bien être général, elle ne se plaint plus de lassitudes, de douleurs dans les membres et se sent bien moins nerveuse.

Le métabolisme de base recherché le 15^e jour de l'épreuve de charge ne montre plus qu'une augmentation de 21 %.

Mais cinq jours après l'arrêt de la charge se produit une nouvelle poussée qui ne dure que 8 jours : la malade se sent à nouveau fatiguée, nerveuse. On constate une reprise du tremblement, de la tachycardie et un bruit de galop transitoire.

Elle reste au repos absolu et reçoit 3 comprimés par jour de diidothyrosine.

Depuis cette poussée le pouls et la température restent instables ; la malade se sent toujours fatiguée, nerveuse, angoissée.

Trois jours après la fin de cet épisode nous reprenons l'épreuve de charge.

Epreuve de charge.

Jours	Concentration (en mgr p/100 cc)	Chiffre total p/24 h. (en mgr)	Diurèse
1 ^{er} jour — 25 cgr			
2 ^e » — »	8	100	1250 cc
3 ^e » — »	9.09	109.08	1200 cc
4 ^e » — »	10.52	131.5	1250 cc
5 ^e » — »			
6 ^e » — »	10.74	119.62	1300 cc
	P. à 100		
7 ^e » — »			
8 ^e » — »	13.88	166.56	1200 cc
	P. à 105		
9 ^e » — »	3.33	26.64	800 cc
	P. à 110		
10 ^e » — »			
11 ^e » — »	4	50	1250 cc
	P. à 140		
12 ^e » — »			
13 ^e » — 50 cgr	11.11	177.76	1600 cc
La malade se sent nettement mieux			
14 ^e » — »	13.51	202.65	1500 cc

15 ^e	»	—	»	12.5	175	1400 cc
				P. à 100		
				L'amélioration se poursuit. La malade se sent plus		
				calme, plus forte. La température retrouve sa stabilité.		
16 ^e	»	—	50 cgr	10	urines perdues en partie	
				P. à 105		
17 ^e	»	—	»	14.28	168.5	1250 cc
				P. à 90		
18 ^e	»	—	»			
19 ^e	»	—	»			
20 ^e	»	—	»	13.33	253.27	1900 cc
				P. normal		

Il nous a paru intéressant de suivre si longuement cette malade pour les raisons suivantes :

1^e) Cette malade absorbait dans son alimentation une quantité suffisante d'acide ascorbique. Toute idée de carence alimentaire peut donc être écartée. Néanmoins après avoir atteint rapidement un premier palier, elle n'a semblé être saturée qu'avec un très gros retard. Ce phénomène que nous retrouvons chez plusieurs de nos malades ne nous paraît explicable que par une action thyroïdienne ; les hyperthyroïdiens métabolisent plus d'acide ascorbique que les sujets normaux ; leur organisme exige donc des quantités dépassant largement celles qui paraissent indispensables au sujet sain.

2^e) Cette malade a constaté une énorme amélioration de son état subjectif et général. Son métabolisme est descendu de +51 % à +21 %. Elle n'a eu d'autre traitement pendant cette période que le repos complet et 20 gouttes de Lugol arrêtées au bout de quelques jours, traitement commencé déjà bien avant le début de l'épreuve de charge.

Cette amélioration est-elle due à l'acide ascorbique ? La question mérite d'être posée, mais nous ne nous hâterons pas de conclure, car cette malade paraît sujette à de grosses variations de son état général. L'administration d'acide ascorbique a pu avoir un effet heureux, mais par ailleurs, elle a pu très bien coïncider avec une période spontanément favorable

3°) Lorsque nous avons repris l'épreuve de charge, la malade venait de subir une poussée évolutive. Ayant absorbé dans un passé récent des quantités considérables de vitamine C, elle a atteint immédiatement un palier — 100 mgr —, mais la saturation n'a été obtenue que le huitième jour. Dès le neuvième jour, une nouvelle petite poussée apparaît et le chiffre éliminé baisse considérablement.

Il semble bien que cette chute brusque de 166.56 mgr. à 26.64 mgr. s'accompagnant d'une tachycardie accrue, soit due à une poussée de thyrotoxicose.

4°) Nous doublons à partir du treizième jour la quantité d'acide ascorbique. Or, malgré l'absorption de 500 mgr. par jour, l'élimination urinaire n'augmente que dans des proportions très faibles. La petite poussée terminée, l'élimination remonte à 177.76 mgr. et malgré la double dose se maintient aux environs de ce chiffre.

La malade par contre, accuse à nouveau un net bien-être et son pouls ainsi que sa température reviennent à la normale.

Huit jours après la cessation de la surcharge, l'accalmie se poursuit. Le pouls est à 90-92. La malade est calme.

*
* *

REMARQUES

1°) Il nous a paru utile de citer à côté des chiffres traduisant l'élimination globale, ceux indiquant la concentration. Les variations de la diurèse sont trop grandes pour que l'on puisse se contenter de ces derniers uniquement. Lorsque le fonctionnement rénal paraît normal, la concentration augmente ou baisse suivant que la diurèse diminue ou s'accroît. Par contre, lorsque le fonctionnement rénal est troublé, les

chiffres de la concentration ne varient pas inversement à la quantité émise. Au contraire, malgré l'oligurie marquée, ils restent stables, tandis que le chiffre global est nettement bas. Et c'est ce dernier, seul, qui augmente dès que la diurèse est rétablie. Tout trouble, même léger, de la fonction rénale peut amener une rétention d'acide ascorbique. Ce fait, signalé par divers auteurs, fut tout récemment souligné par Giroud qui rappelle, entre autres, que le passage d'acide ascorbique semble se faire au niveau du glomérule.

L'influence de la fonction rénale semble prouvée par les chiffres obtenus dans l'observation 10.

2°) Dans tous les cas d'hyperthyroïdie nous avons retrouvé un retard manifeste de la saturation, avant l'intervention. L'opération, **par contre, provoque** une saturation dans les délais normaux. Certains cas n'ont pas eu d'intervalle libre entre les deux épreuves de charge. Celle qui suivait l'intervention n'était séparée de celle qui la précédait que de deux jours. Nous n'avons pu agir autrement. Les malades ne voulant pas rester au-delà du séjour prévu à l'hôpital. Mais, dans la majorité des cas, nous avons observé un intervalle minimum de 4-5 jours. Au bout de ce temps, l'acide ascorbique reçu en surcharge semblait complètement éliminé.

Nous pouvons donc conclure, semble-t-il, à un retard de saturation dans le basedow et à la disparition de celui-ci après l'intervention. Les adénomes simples nous fournirent des chiffres tout à fait différents de ceux obtenus chez les hyperthyroïdiens.

Ceci fut confirmé dans l'observation 18. Cette malade mit très longtemps à se saturer. De plus une rechute a fait baisser les chiffres de l'élimination. L'administration d'une double dose les a relevés à peine.

3°) La carence alimentaire, toujours possible, surtout en ce moment, n'est pas venue fausser les chiffres.

Chez les malades non carencés nous avons obtenu à plusieurs reprises un premier palier dès les premiers jours. Ce palier prouvait vraisemblablement l'absence d'hypovitaminose. Mais la vraie saturation fut atteinte après un retard très net, comme chez les malades carencés.

Dans l'observation 16 concernant un cas témoin, le malade est très carencé alimentaires. Le septième jour encore l'élimination n'atteint qu'un chiffre très bas. La poursuite de la charge après l'intervention fait monter ce chiffre, mais le septième jour qui suit celle-ci le malade n'est toujours pas saturé, tandis que les hyperthyroïdiens les plus carencés le sont toujours avant.

Dans l'observation 1, il s'agit d'un basedow, mais sursaturé alimentaires vu le nombre d'oranges absorbées quotidiennement. Aussi le malade atteint-il dès le troisième jour un chiffre qui chez un autre indiquerait la saturation ; mais 3 jours après l'intervention, le chiffre atteint est le double du précédent et signe ainsi le rôle de la thyroïdectomie.

LES RÉSULTATS THÉRAPEUTIQUES

Les malades de ce groupe quoique peu nombreux, peuvent être classés en deux catégories :

Les trois premiers cas concernent des malades ayant déjà subi une intervention. Nous les avons soumis au traitement par l'acide ascorbique en attendant la réintervention.

Nous avons fait remarquer déjà qu'aux environs du troisième mois qui suit la première intervention, il se produit d'habitude une stabilisation de l'amélioration. Néanmoins les résultats thérapeutiques obtenus ne nous paraissent pas imputables à ce processus, car seul le 1^{er} cas se trouvait aux approches de ce troisième mois.

Les deux derniers cas, par contre, sont purement médicaux. Jusqu'ici l'amélioration obtenue a permis d'éviter une intervention.

OBSERVATION XIX.

Premier cas : Madame Pl..., 38 ans. Basedow moyen.

Premier temps opératoire le 20 Décembre 1940. Peu après, nouvelle rechute : reprise de l'amaigrissement, de la tachycardie, nervosité accrue. Les règles qui étaient revenues une fois, n'ont duré que 24 heures et ne sont pas réapparues depuis.

A eu comme traitement médical, en attendant le 2^e temps : un seul comprimé de diiodothyrosine et 6 comprimés à 0 gr 05 de laroscorbine.

Revient consulter le 15 Février : se dit complètement transformée. Le sommeil est revenu progressivement, la lassitude, la nervosité ont complètement disparu. La malade veut reprendre son travail qu'elle avait interrompu depuis la première intervention. L'amaigrissement s'est arrêté. Le pouls est régulier, à 84. Le corps thyroïde paraît diminué de volume.

On poursuit le traitement. La malade reprend son travail et revient consulter en Mars et en Avril. Son travail ne la fatigue pas. On décide d'accélérer l'intervention, étant donné l'excellent état de la malade.

OBSERVATION XX.

Deuxième cas : Madame Ca..., 33 ans. Basedow moyen.

A subi un premier temps opératoire, le 21 janvier.

Le 15 Février, revient consulter car son état s'est aggravé. Se dit très nerveuse, a des palpitations, des vertiges, de l'insomnie. On

constate un petit tremblement, une tachycardie (100), un cœur très érethique. A maigri de 15 kgs. Le lugol a empêché l'amaigrissement de se poursuivre mais n'a pas occasionné de reprise de poids.

On lui prescrit : 6 comprimés par jour de Laroscorbine et un comprimé de diiodothyrosine. (Elle prenait jusqu'ici XX gouttes de Lugol).

Revient consulter au bout de trois semaines : les palpitations, la dyspnée ont disparu.

La malade ressent un bien être général.

On continue le traitement.

La malade revient le 5 Avril : l'amélioration se poursuit. Se sent très calme. A retrouvé son sommeil. A repris du poids. Le pouls est très régulier, à 78. Les forces sont revenues. La malade reprend ses occupations qu'elle avait interrompues depuis plusieurs mois. A retrouvé son appétit d'autrefois.

OBSERVATION XXI.

Troisième cas : Madame Se..., Basedow moyen. A eu un premier temps il y a 6 ans.

Revient consulter le 22 Février. Se sent très fatiguée, très nerveuse. Ne sort pas. Manque d'appétit. Maigrit. Pouls à 90.

On lui prescrit un comprimé de diiodothyrosine (elle en prenait déjà 3 auparavant) et six comprimés de laroscorbine.

Revient au bout de cinq semaines. Constate une grande amélioration. La malade se sent beaucoup plus calme, moins fatiguée, a repris 1 kg 500 et surtout se plaint de son appétit : ressent continuellement un besoin de nourriture.

OBSERVATION XXII.

Quatrième cas : Monsieur La..., 30 ans. Basedow léger.

A commencé à maigrir en Mars 1940. Depuis Juillet, l'amaigrissement s'est accentué, un tremblement, des palpitations sont apparus. L'appétit a disparu. Le malade est devenu très émotif, irritable. Tendance à la diarrhée. Pouls instable 80-110.

Le corps thyroïde est palpable, le métabolisme de base à + 21 %.

Le malade père de famille et chômeur a un régime très carencé quantitativement mais surtout qualitativement.

Une épreuve de charge unique (500 mgr en intra musculaire) ne provoque au bout de 24 h. qu'une élimination de 7.5 mgr (1.5 % de la qualité administrée).

Traitement : pendant 8 jours 4 comprimés par jour de Laroscorbine.

Au bout de ces 8 jours, nette amélioration. L'appétit est revenu, trop vif même pour les moyens du malade, la lassitude a diminué ainsi que la nervosité. Le pouls est régulier, à 80 : le tremblement persiste.

On continue pendant 10 jours encore le traitement.

L'amélioration se poursuit. La tendance diarrhéique a disparu, le malade a repris 1 kg (sans augmenter quantitativement son régime).

Le pouls est normal, régulier. Les forces sont revenues. Le métabolisme de base est à + 16 %.

OBSERVATION XXIII.

Cinquième cas : Monsieur Em..., 41 ans. Basedow léger.

Se sent nerveux, irritable depuis 1936-37. A des vertiges fréquents.

Puis, récemment se voit obligé d'interrompre son travail : il a maigri de 6 kgs en 8 mois.

Son tremblement le gêne beaucoup. Son pouls est à 100. Le moindre effort est cause de palpitations, de dyspnée. Exophtalmie et regard fixe, d'apparition ancienne. Le métabolisme de base est à + 34 %.

Le malade reçoit 6 comprimés de laroscorbine *per os* et 2 ampoules à 0 gr. 10 tous les 2 jours en sous-cutanée.

Revient au bout de 15 jours. Se sent nettement moins fatigué. Le pouls est à 90. Le tremblement est à peine perceptible. Mais il n'a pas repris de poids.

Le métabolisme par contre est à 0 %.

REMARQUES

1°) Nous n'ajouterons pas à ces cas ceux de l'observation VII et de l'observation XVIII où d'autres facteurs pouvaient être cause de l'amélioration constatée.

2°) Par contre dans les deux derniers cas rapportés où l'amélioration manifeste ne peut être due qu'à l'apport d'acide ascorbique, nous nous sommes posée la question suivante : ces deux hyperthyroïdiens présentant en plus une carence alimentaire certaine, ne doivent-ils pas en partie l'apparition des signes du basedow à cette carence alimentaire ? L'hypovitaminose C n'est-elle pas à l'origine de leur hyperthyroïde ? Cette hypothèse est soutenue par les nombreux travaux de Mouriquand, Giroud, des auteurs hongrois et allemands, d'Ippen et Demole en Suisse.

Il est certain que l'apport de la vitamine C a fait cesser la plupart des troubles, et la chute du métabolisme de base de +34 % à 0 % est frappante dans le dernier cas.

3°) Par ailleurs, les améliorations constatées le furent dans tous les cas où l'acide ascorbique fut essayé comme agent thérapeutique : c'est-à-dire soit chez de petits basedowiens,

soit chez des basedowiens suivant un traitement ambulatoire en attendant l'intervention.

Ceci concorde avec les observations de Carrière, Gineste et Morel, Sendrail, Plehwe, Oehme, etc... et avec les constatations de Giroud qui conclut à des rapports étroits entre l'acide ascorbique et les substances hormonales réglant le métabolisme.

4°) L'amélioration porte toujours sur la sensation de fatigue, de lassitude générale, sur le nervosisme et l'innapétence. Ceci semble conforme avec ce que nous savons sur la vitamine C comme facteur d'augmentation de la résistance générale de l'organisme chez tous les êtres carencés. De plus, cela pourrait correspondre à une diminution de la dégradation de l'acide adénylpyrophosphorique ainsi que le constate expérimentalement Berg.

Quant aux autres troubles ils sont influencés d'une façon variable : tantôt c'est la tachycardie, moins souvent le tremblement qui semblent diminuer, tantôt c'est le métabolisme de base qui a tendance à baisser, tantôt c'est le poids qui semble remonter.

Enfin, chez les malades graves, hospitalisés en vue d'une intervention nous n'avons pas trouvé d'amélioration à la dose correspondante à l'épreuve de charge, 25 cgr. Mais les malades étaient opérés en moins de 15 jours après leur hospitalisation et la dose elle-même pouvait se révéler insuffisante, d'autant plus que certains avaient de la diarrhée. Or, l'école de Stepp insiste sur la diminution d'assimilation en cas de troubles digestifs.

Disons pour terminer que le nombre de nos observations personnelles est trop petit encore pour se faire une idée précise et définie sur les modalités d'attaque de l'acide ascorbique dans le traitement des hyperthyroïdies.

INFLUENCE DE L'ACIDE ASCORBIQUE SUR LA CREATINURIE THYREOTOXIQUE.

Les dosages de créatine urinaire par la méthode colorimétrique nous révélèrent chez les basedowiens des chiffres assez élevés. Aussitôt après l'intervention, ces chiffres atteignirent même 1015 et 1755 mgr.

L'administration d'acide ascorbique à petites doses (25 cgr. dose de l'épreuve de charge) ne semble pas influencer la créatinurie thyroétoxisque.

Plehwe ainsi que nous l'avons rapporté, note également ce fait. Selon lui la vitamine C fait baisser et même disparaître la créatinurie des hyperthyroïdiens mais à doses très fortes.

Aussi avons-nous administré à l'une de nos malades une dose quotidienne de 500 mgr. par voie sous-cutanée.

OBSERVATION XXIV.

Mme Au..., 36 ans, est hospitalisée à l'Hôtel-Dieu pour Basedow grave avec asystolie. Amaigrissement de 22 kgs. Pouls à 180. L'asystolie cède bientôt au traitement et la malade après un séjour dans un service de médecine est transférée en chirurgie afin de subir une hémithyroïdectomie.

Avant toute administration d'acide ascorbique on trouve chez cette malade une créatinurie de 266 mgr par litre. La diurèse est de 1200 cc.

L'élimination totale de créatine urinaire atteint donc 319 mgr. Le 4^e jour de l'administration de 500 mgr d'acide ascorbique par voie sous-cutanée la créatinurie est à 0 mgr. Le 6^e jour elle est à 18 mgr par litre. La diurèse est de 1500 cc. L'élimination de la créatine n'atteint donc que 27 mgr au total.

Huit jours après la cessation de toute administration de vitamine la créatine est de nouveau en hausse. Elle atteint 78 mgr par litre et pour la diurèse totale de 1500 cc, 117 mgr.

Cette observation nous paraît donc confirmer entièrement les observations faites par PLEWE.

Tableau récapitulatif des vitesses de saturation en acide ascorbique

THYROIDECTOMIES SUBTOTALES

	1 ^{er} cas	2 ^e cas	3 ^e cas
Avant l'intervention...	le 4 ^e	après le 9 ^e	le 11 ^e
Après l'intervention...	le 3 ^e	le 3 ^e	le 3 ^e
	4 ^e cas	5 ^e cas	6 ^e cas
Avant l'intervention...	après le 11 ^e	—	le 7 ^e jour
Après l'intervention...	le 2 ^e	le 4 ^e	le 3 ^e

HEMYTHYROIDECTOMIES

	1 ^{er} cas	2 ^e cas	3 ^e cas	4 ^e cas
Avant l'interv..	après le 11 ^e	après le 8 ^e	le 14 ^e	après le 15 ^e
Après l'interv..	le 7 ^e	le 2 ^e	le 4 ^e	le 2 ^e
	5 ^e cas	6 ^e cas	7 ^e cas	8 ^e cas
Avant l'interv..	après le 8 ^e	après le 7 ^e	après le 11 ^e	après le 13 ^e
Après l'interv..	le 4 ^e	le 3 ^e	le 6 ^e	

ADENOMES SIMPLES

	1 ^{er} cas	2 ^e cas	3 ^e cas
Avant l'intervention	le 4 ^e	après le 8 ^e	le 8 ^e
Après l'intervention	le 4 ^e	le 8 ^e	le 5 ^e

CHAPITRE III

LE PROBLÈME DES OXYDO-RÉDUCTIONS

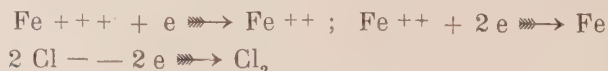
Avant d'aborder le problème des oxydo-réductions, il faut tout d'abord répondre à ces questions : qu'est-ce qu'une oxydation ? qu'est-ce qu'une réduction ?

En chimie minérale, une oxydation est un transfert d'électrons d'un élément à l'autre. Seuls les électrons périphériques interviennent. Après départ des électrons, les charges positives l'emportent, l'élément en question se transforme en Ion + ou cation (métaux).

Ceux qui s'enrichissent en électrons deviennent des ions ou anions (métalloïdes).

Inversement, un cation peut récupérer des électrons en passant à l'état d'atome neutre. Il en est de même pour un anion qui perd ses électrons.

Dans le 1^{er} cas, le cation se réduit à l'état de métal non ionisé, dans le 2^e cas l'anion s'oxyde à l'état de métalloïde.

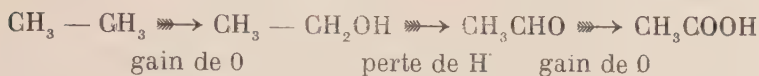


Une oxydation est donc une perte d'électrons.

En chimie organique les considérations sur l'oxydo-réduc-

tion ont pour le moment surtout un point de départ empirique.

Exemple (Bigwood) :



Donc ici une oxydation équivaut soit à un gain d'oxygène, soit à une perte d'hydrogène.

En somme une oxydation a lieu :

1°) par oxydation

2°) par perte d'électrons $\text{Fe}^{++} \rightleftharpoons \text{Fe}^{+++} + e$

3°) par ionisation $\text{Fe} \rightleftharpoons \text{Fe}^{++} + 2e$

4°) par deshydrogénation.

Une réduction a lieu :

1°) par hydrogénation

2°) par gain d'électrons.

3°) par perte d'ions +

4°) par perte d'oxygène.

Lorsqu'un corps qui s'oxyde perd des électrons, le milieu, lui, s'enrichit en électrons. Et inversement, un corps qui se réduit provoque un appauvrissement donc une diminution de l'activité électronique du milieu, ayant lui-même capté les électrons.

Dans les oxydations par deshydrogénation, l'hydrogène libéré dans le milieu peut se ioniser, ainsi s'accroît l'activité électronique du milieu (Aubel).

Les réductions vont de pair, dans le sens biologique avec les synthèses, les oxydations avec les catalyses. Les plantes fournissent de préférence des réductions — nous verrons l'importance de cette constatation en ce qui concerne l'acide ascorbique —, les animaux des oxydations ; aussi vivent-ils en dernier ressort aux dépens des plantes (Kollath).

Nous voyons ainsi l'immense portée générale des processus

d'oxydo-réduction. De nombreux auteurs ont pu à leur lumière construire des hypothèses sur la philogénèse et l'ontogénèse en général.

Ainsi, en supposant que l'atmosphère terrestre ne contenait guère d'oxygène primitivement, tout au moins à l'état gazeux, libre, et que celui-ci n'est apparu que petit à petit, on peut s'imaginer les différentes étapes poursuivies par les êtres vivants partant d'une anaérobiose stricte pour arriver à une aérobiose relative. Même aujourd'hui on trouve chez des êtres supérieurs des exemples d'anaérobiose quoique difficile à déceler, car marquée par l'aérobiose prédominante.

Mais des expériences de Warburg il ressort que dans des conditions appropriées toutes les cellules sont capables de fermentation. Ceci est particulièrement net dans les tumeurs.

Enfin on a pu vérifier l'anaérobiose cellulaire partielle : certaines cellules acceptent l'oxygène mais seulement dans des endroits précis de leur protoplasme. A côté de parties cellulaires réagissant positivement au point de vue électrique il en est d'autres réagissant négativement. Il y a donc des parties à réaction alcaline et d'autres à réaction acide. Ainsi donc l'intérieur même de la cellule se différencie par son pH, son potentiel, ses capacités oxydo-réductrices.

Un autre exemple nous prouve l'importance considérable des oxydo-réductions : l'intestin, grâce à la liaison rapide de l'oxygène avec les produits provenant de l'alimentation, est totalement dépourvu d'oxygène dans sa partie basse ; donc **totalement anaérobie**. Or, toutes les vitamines importantes ainsi que la plupart des ferments sont rapidement oxydés et inactivés **en présence d'oxygène** et ont un pH alcalin. Donc l'anaérobiose de l'intestin protège admirablement les vitamines.

Nous venons de souligner l'importance de l'anaérobiose même chez les êtres supérieurs.

En l'absence d'oxygène libre, une oxydation ne peut avoir lieu que couplée à une réduction.

Dans la respiration aérobie, l'oxygène ne s'attaque pas d'emblée à la molécule complexe, mais à ses produits de désintégration avancée. La combustion est précédée d'un travail anaérobie, d'un métabolisme intermédiaire. Fait remarquable : ce travail anaérobie prépare quatre à cinq fois plus que l'oxygène ne consommera. Mais grâce à l'énergie dégagée par celui-ci, les parties inutilisées se résynthétisent ou atteignent un potentiel plus élevé encore (H. Benard).

Ainsi les phénomènes de synthèse qui sont des processus de réduction (nous l'avons mentionné plus haut), marchent de pair avec les phénomènes de catalyse, qui sont des processus d'oxydation.

Avant de passer en revue les différentes théories concernant l'oxydo-réduction, il nous faut d'abord analyser les phénomènes d'activation et les propriétés caractéristiques des deshydrogénases et des transporteurs.

Les constituants de la cellule ne brûlent in vitro qu'à une température élevée, dépassant largement 37°, température normale de l'organisme. D'où, pour envisager les oxydations organiques, deux explications possibles :

1°) ou bien c'est l'oxygène qui s'active,

2°) ou bien c'est la matière organique qui devient par activation de son hydrogène plus facile à comburer.

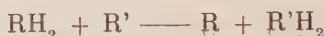
Nous verrons que ces deux possibilités sont à la base des nombreuses théories émises depuis environ soixante ans.

Le substrat organique peut donc s'enrichir en oxygène :

1°) soit par oxydation à l'air ; l'oxygène est alors atmosphérique.

2°) soit par perte d'hydrogène. Mais alors deux possibilités se présentent : a) l'oxygène moléculaire sert d'accepteur d'hydrogène. Il y a formation d'eau. C'est l'oxydation aéro-

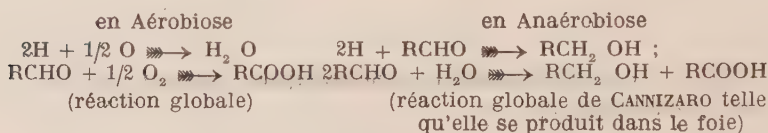
bie. b) il y a une matière organique, souvent un produit du métabolisme intermédiaire qui sert de récepteur fixe. Par exemple :



3°) Soit enfin par oxydation aussi ; mais l'oxygène provient de l'eau. Il y a pour cela au préalable engagement de l'eau dans une réaction avec le substrat et c'est le substrat hydraté qui s'oxyde en se deshydrogénant.



Ainsi on a (Bigwood) :



Les fermentations ne se différencient donc de la respiration que par le choix de l'accepteur d'hydrogène. Fixe, organique dans le 2° cas, c'est tout simplement l'oxygène moléculaire dans le 1^{er} cas.

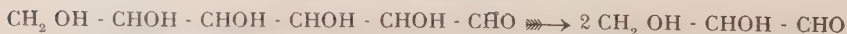
Voici quelques exemples de réactions d'oxydations biologiques :

1°) oxydation du méthylglyoxal en acide pyruvique — l'aldéhyde acétique servant d'accepteur d'hydrogène :



2°) avec dismutation interne : fermentation lactique à partir du méthylglyoxal — le carbone du groupe aldéhydrique s'oxyde en acide, celui du groupe cétonique se réduit en alcool secondaire.

3°) autre exemple avec dismutation interne et clivage de la molécule — décomposition d'une molécule de glucose en deux molécules d'aldéhyde glycérique :



Les deshydrases, dont le rôle est de prélever l'hydrogène

du substat et de l'activer, sont très sensibles à la chaleur. Par contre, l'acide cyanhydrique et l'oxyde de carbone si actifs contre les oxygénases, restent sans effet sur elles.

Elles sont très nombreuses et spécifiques.

On les classe suivant la nature chimique du groupement vulnérable :

1°) groupement hydrocarboné. Exemple : la deshydrase de l'acide acétique.

2°) groupement alcool. Le produit d'oxydation est une aldéhyde ou une cétone. Exemple : la deshydrase de l'alcool ethylique.

3°) groupement aldéhyde (il se forme un hydrate d'abord) : $RCHO + H_2O \rightleftharpoons R - CH(OH)_2 \rightleftharpoons RCOOH + 2H$ (Wieland)

Les aldeshydrases ont un grand intérêt en anaérobiose. Nous avons cité plus haut un exemple de réaction de Cannizzaro au niveau du foie.

4°) groupement carboxyle. Exemple : la carboxylase, d'importance primordiale en pathologie actuellement.

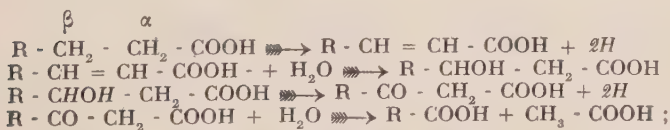
La deshydrogénation sans être un mode d'oxydation unique dans le monde organique est néanmoins essentielle.

De plus, elle cadre très bien avec le catabolisme intermédiaire des produits alimentaires.

Ainsi le métabolisme des glucides est une suite de deshydrogénations, décarboxylations, hydratations successives.

On compte pour le glucose seul 14 étapes.

Quant aux lipides, la théorie classique de Knoop concorde très bien avec les deshydrogénations.



Enfin les restes ternaires des protides ont une évolution

soit gluco, soit cétogène, qui cadre toujours très bien avec les deshydrogénations et prouve que ce processus est prépondérant.

Les transporteurs.

La présence à côté du substrat d'une deshydrase et d'un accepteur définitif ne permet pas toujours à l'oxydation de s'accomplir.

Un agent cofermentaire est nécessaire. Il joue le rôle d'accepteur momentané, d'où son nom de transporteur. On connaît actuellement un grand nombre de transporteurs faisant partie du système catalyseur de la cellule.

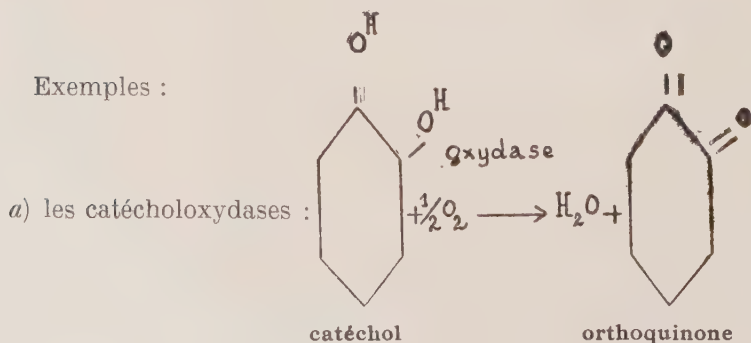
On les classe en 1° *auto-oxydables*, spontanément, à l'air, 2° en *non-autoxydables*.

Parfois le transporteur ne peut céder son hydrogène qu'en présence d'un autre transporteur. Dans ce cas Wurmser appelle le premier : transporteur autoxydable, le deuxième : transporteur simple.

Les transporteurs les plus courants sont :

1° les diphénols et les quinones correspondantes, rencontrés surtout dans le règne végétal ;

Exemples :



Un autre catalyseur est indispensable pour le transfert de l'hydrogène vers un accepteur définitif.

b) les monophénolases, telle la tyrosinase.

c) l'adrénaline enfin qui, en perdant 4H se transforme en dérivé ortho-quinonique, pouvant accepter de l'hydrogène et se retransformer en adrénaline.

II° le glutathion, composé renfermant de l'acide glutamique, de la cystéine, du glycocolle et se transformant de sa formenthiol G-SH en forme oxydée G-S — S-G.

Ce n'est pas un **transporteur universel** comme on l'a cru au début, mais il constitue par ses deux formes, réduite et oxydée, un système thermo-dynamique réversible influençant le rH du milieu.

III° le groupe des co-ferments. Ce sont des transporteurs faisant partie intégrante du système deshydrasique. Ce système est constitué par un coferment et un support protidique conférant la spécificité. Les coferments sont parmi les premiers transporteurs de la chaîne.

On en connaît trois :

a) *le coferment I* trouvé par Euler dans la levure est une combinaison de l'amide de l'acide nicotinique (vitamine PP) avec deux molécules d'acide phosphorique, deux molécules de ribose et une molécule d'adénine.

b) *le coferment II*, isolé par Warburg et Christian, diffère du précédent par une molécule supplémentaire d'acide phosphorique.

c) *le coferment III* ou carboxylase. Son groupe prosthétique est la vitamine B₁.

IV° le ferment jaune de Warburg.

La flavine conjuguée avec les protéines peut former un coferment. Elle est jaune sous forme oxydée. La forme réduite est un leucodérivé incolore.

Le ferment jaune rend de l'hydrogène aux *esters mono*

et diphosphoriques du glucose, à l'alcool, aux acides lactiques, citriques, maliques lorsqu'il agit conjointement avec les deshydrases.

Son leucodérivé est autoxydable à l'air. C'est donc un transporteur oxytrope grâce auquel de nombreuses deshydrogénases sont capables de fonctionner en aérobiose.

C'est entre lui et son substrat que se placent les coferments cités précédemment, car ces transporteurs n'étant pas autoxydables ont besoin d'un deuxième transporteur autoxydable, lui, tel que la flavine. Rappelons que le groupement prosthétique du ferment jaune est la vitamine B₂.

Si l'oxydation est possible grâce à la flavine, elle est extrêmement lente. L'oxydation rapide n'est possible qu'en présence du cytochrome.

V° Le cytochrome est très répandu dans les cellules consommant de l'oxygène libre. Il est apparenté à l'hémoglobine par son groupe prosthétique qui est une hème. On en connaît trois variétés : a, b et c. Le transport est lié à la présence de fer et s'effectue par un changement de valence :



Son rôle est essentiel dans le règne végétal, mais on connaît peu d'exemples de son intervention dans la respiration tissulaire animale.

Les théories.

Ayant passé en revue les différents facteurs de l'oxydo-réduction, nous relaterons rapidement les différentes théories émises pour ne nous arrêter qu'aux plus modernes. C'est à leur lumière que nous tâcherons d'exposer le rôle de l'acide ascorbique dans les deux règnes.

L'activation de l'oxygène sert de base aux théories de :

a) *Traube* qui, en 1882, pensa qu'un corps intermédiaire forme en présence d'eau un peroxyde. Celui-ci réagit ensuite sur le corps à oxyder.

b) *Bach et Engler* qui, peu après Traube, pensent que c'est le corps intermédiaire lui-même qui est autoxydable. Il s'oxyde en peroxyde, puis, se réduit à nouveau ayant cédé son oxygène. Ils font intervenir deux ferments.

c) *Gabriel Bertrand* qui enseigne des notions capitales sur les oxydases à l'occasion de ses recherches sur la laccase. Les diphénols sont oxydés par les oxydases. Mais on ne retrouve pas de diphénolases (à part la tyrosinase) dans le règne animal.

A la lumière de théories récentes celle de G. Bertrand apparaît comme une double activation.

d) *Wieland* a basé sa théorie sur l'activation de l'hydrogène seul.

En effet dans certains cas la fixation d'hydrogène sur un composé oxydable est suivie d'élimination d'eau. Il y a donc appauvrissement en hydrogène et non enrichissement en oxygène.

C'est le premier qui est donc probablement activé.



On peut en effet in vitro et en anaérobiose totale oxyder l'acide succinique pourvu que l'hydrogène libéré et activé trouve un corps qui veuille bien l'accueillir.

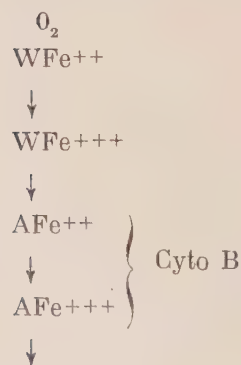
Mais cette activation s'applique aussi à l'aérobiose. Dans ce cas là c'est l'oxygène lui-même qui accepte de l'hydrogène.

e) *La théorie de la double activation de Keilin* se confond à peu près avec celle de Warburg et constitue la base des données modernes.

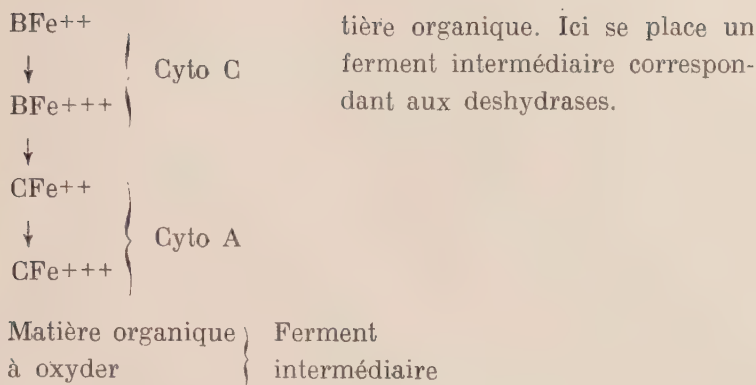
Il y a en aérobiose activation du substrat par les deshydrases et de l'oxygène moléculaire par les oxydases. Ceci concerne donc des cellules respirant énergiquement à l'air. Cette affirmation fut vérifiée par l'action de poisons électifs pour les oxydases (KCN et CO) et pour les deshydrases (uréthanes) et par des réactions colorées.

L'oxycytochrome qui se rencontre dans les cellules respirant énergiquement est réduit par les deshydrases. Le cytochrome réduit est donc un excellent accepteur. Le cytochrome s'oxyde lentement. Son oxydation est accélérée par l'indophénol-oxydase. Ainsi le cytochrome et son oxydase constituent le système oxydasique de Keilin dans les cellules à type élevé, strictement aérobies.

Voici le schéma de la double activation de Keilin après les addenda apportés par Warburg :



La cytochrome-oxydase est un ferment transporteur d'O₂. Elle s'oxyde spontanément et rapidement. Une fois oxydé, le ferment transmet son oxygène au cyto B, celui-ci au cyto B, celui-ci au cyto C puis A. Mais ce dernier est incapable d'oxyder directement la ma-



Szent-Gyorgyi vient d'émettre une théorie toute récente qui, partant de la double activation fait intervenir un processus spécial comblant les lacunes de celle-ci.

Nous connaissons actuellement trois systèmes d'oxydation largement répandus : le 1^{er} est le système au cytochrome (règne animal), le 2^e, le système aux polyphénols, le 3^e, le système à l'acide ascorbique (règne végétal).

Ces systèmes se décomposent en deux parties : une première où l'hydrogène passe d'un intermédiaire à l'autre avec perte continuelle d'énergie, une deuxième où l'autoxydation est activée par un catalyseur métallique. Dans ces trois systèmes le métal, lié à une protéine, a les qualités d'un ferment. Son rôle est, une fois oxydé, d'oxyder à son tour le polyphénol et l'acide ascorbique. Ces deux systèmes sont complétés par une peroxydase qui rend le peroxyde provenant de l'oxydation d'un polyphénol ou de l'acide ascorbique, apte à oxyder une deuxième molécule de ces substances.

Dans le 3^e système, entre l'acide ascorbique et la peroxydase se place une flavone qui sert de transporteur. Dans ce système les cytochromes sont placés entre l'acide succinique et l'oxygène.

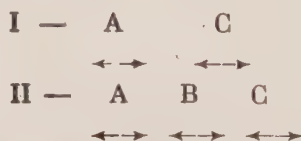
Or, d'après Szent-Gyorgyi, l'hydrogène activé par les deshydrodrases et véhiculé par le coferment d'Euler est transporté sur une molécule d'acide oxalylacétique qui devient ainsi acide malique. Un ferment fait passer ensuite H_2 de l'acide malique sur une nouvelle molécule de co-ferment, de là sur une molécule de flavine, puis sur une molécule d'acide fumarique qui se transforme ainsi en acide succinique. La succino-deshydrodrase porte ensuite H_2 au devant du cytochrome.

D'après ce mécanisme, prépondérant pour le savant hongrois, le métal n'est pas autoxydable. Il n'y a pas de métal oxydé libre. **Celui-ci ne s'oxyde** que lorsque l'agent réducteur est déjà formé. Ainsi est évité pour la cellule le danger que représente un métal oxydé, fortement positif.

Il y a donc en résumé un 3^e chaînon — celui des diacides tétracarbonés.

Mais Bigwood fait remarquer que l'oxycytochrome peut être réduit in vitro par le glutathion, l'acide ascorbique et une série de système dont le rH normal est inférieur à celui très élevé du cytochrome oxydé. De plus il n'existe que peu de modèles expérimentaux du système de Szent-Gyorgyi.

Bigwood pense donc qu'il faut envisager deux éventualités du mécanisme général :



Dans la première, après de multiples deshydrogénations et la traversée d'un long pont de transporteurs on aboutit à l'accepteur. Les cas sont nombreux, mais l'oxydation lente.

Dans la deuxième éventualité, on aboutit à l'oxycytochrome également mais après passage par le chaînon des diacides. Les cas sont moins fréquents, l'oxydation rapide.

La fréquence des cas serait d'ailleurs accrue considérablement si on établissait l'existence tout au moins éphémère de l'acide succinique.

Pour résumer on peut dire que les deshydrogénations forment le processus fondamental des oxydations aussi bien en aérobiose qu'en anaérobiose. Il y a aérobiose si l'accepteur définitif est l'oxygène moléculaire et anaérobiose si celui-ci est un des produits intermédiaires du métabolisme du substrat.

Le système au fer est le plus efficace parmi les nombreux systèmes oxydasiques. Un autre, beaucoup plus lent, est celui des transporteurs autoxydables (flavines, etc...). Il est employé par des aérobios facultatifs.

Les peroxydases forment un autre système avec l'aide des catalases.

N'oublions pas enfin les phénolases et les nitratases.

Potentiel d'oxydo-réduction.

Suivant les lois de l'énergie, l'électricité tend à passer d'un état électronique plus riche à un état plus pauvre (du pôle négatif vers le pôle positif).

L'ion OH^- est riche en énergie, l'ion H^+ est pauvre. H^+ est toujours l'accepteur, OH^- le solliciteur de leur union.

La réduction est donc le processus primitif, l'oxydation n'en est que la conséquence.

Il suffit que la chute d'énergie débute pour que la moindre perturbation, le transfert d'un électron sur un système réversible, mette en branle une énorme libération d'énergie. Car plus bas tombe le potentiel, plus le nombre d'actions possibles croît, l'énergie liée précédemment étant maintenant libérée (Kollath).

Nous savons que la dégradation des hydrates de carbone

est liée à ces potentiels négatifs, que la plupart des vitamines sont des systèmes d'oxydo-réduction.

Ainsi, à côté des corps qui, pour s'oxyder ont besoin des catalyseurs, il en est d'autres qui sont capables d'oxydation réversible sans l'intervention de ceux-ci. On leur a donné le nom d'électro-actifs (Wurmser).

Prenons un corps électroactif. La pression d'hydrogène dépend dans le cas le plus général, où il y a dissociation, entre autres du pH.

Si la forme réduite est dissociée seule et totalement, tout l'hydrogène utilisé pour la réduction passe à l'état ionique. On a d'après la loi d'action des masses :

$$(H_2) = K \frac{(Réd) \times (H^+)^2}{(Ox)}$$

Le rapport s'abaisse lorsque la pression d'hydrogène diminue, l'équilibre se déplace ainsi vers l'oxydation et réciproquement.

La forme réduite est dominante à l'état normal et à une pression suffisante. Si on ajoute même une certaine quantité de forme oxydée, celle-ci passe en majeure partie à l'état

réduit puisque pour (H) fixe le rapport $\frac{(Red)}{(Ox)}$ reste fixe.

L'orientation d'une réaction d'oxydo-réduction réversible est donc déterminée dans chaque cas par le taux de pression d'hydrogène dans le milieu ambiant.

On peut prévoir, une fois cette pression connue, l'évolution du système soit vers la forme réduite, soit vers la forme oxydée.

De même que l'on mesure le pH c'est-à-dire l'activité ionique, on mesure actuellement le rH, c'est-à-dire l'activité de l'hydrogène électroactif. Le rH est le logarithme de l'inverse de l'activité (qui se confond dans ce cas avec la pression) de

l'hydrogène électroactif, c'est-à-dire de H_2 en équilibre avec H^+ et les électrons.

Pour des milieux au même pH on peut caractériser indifféremment par leur rH ou leur Eh (potentiel) l'aptitude à s'oxyder ou se réduire.

On peut de plus déterminer le rH de corps non électroactifs en faisant réagir un corps non actif sur un corps actif.

On calcule également le rH_2 ou le rH normal. Sa valeur est le résultat d'un équilibre entre l'abondance des substrats, l'activité des deshydrases et l'abondance ainsi que la réceptivité des métabolites accepteurs. Il permet de prévoir la possibilité des différentes réactions d'oxydo-réductions de l'organisme.

Il n'a pas la fixité du pH. Il existe des systèmes tampons qui le maintiennent dans certaines limites, mais ces limites permettent encore des variations étendues.

En aérobiose le rH_2 cellulaire est aux environs de 20. En anaérobiose il peut s'abaisser jusqu'à 10 ou plus bas. Lorsqu'il atteint 0 l'hydrogène se dégage sous forme de bulles gazeuses (Wurmser).

Ainsi dans la cellule vivante la dégradation d'énergie va de l'état anaérobie, très énergétique, vers un état énergétiquement pauvre. La respiration et la fermentation sont en dernier lieu des phénomènes semblables mais se passant dans un domaine énergétique différent.

Les corps électroactifs intervenant dans le métabolisme cellulaire sont très nombreux. Nous en avons vu de nombreux exemples.

Citons entre autres le cytochrome, la flavine, les coenzymes I et II, l'acide ascorbique.

CHAPITRE IV

ROLE DE L'ACIDE ASCORBIQUE

Il nous a paru aisé d'exposer le rôle fondamental de l'acide ascorbique, celui qu'il joue dans les phénomènes d'oxydo-réduction, après la revue d'ensemble que constitue le chapitre précédent.

Szent-Gyorgyi et son école ont constaté que trois corps en tout donnent une coloration violette avec un sel ferreux sous l'action de l'oxygène. Une addition de suffite de soude rend le composé incolore, l'agitation à l'air le recolore à nouveau.

Ces trois corps sont : le catéchol, l'acide ascorbique, l'acide dioxymaléique. D'autres corps donnent les mêmes réactions mais avec une moindre intensité.

Or, les deux premiers corps font partie des deux systèmes d'oxydation des plantes.

Le catéchol uni au fer en milieu neutre donne un complexe incolore qui très rapidement se transforme à l'air en composé ferrique, violet. C'est un composé très stable, pratiquement dissocié. Ceci prouve que le fer est devenu le constituant d'un système hétérocyclique.

En somme le fer se lie au catéchol. Une fois lié il s'oxyde

réversiblement. Comme il n'y a pas d'ions Fe^{+++} libres dans le complexe, le catéchol est oxydé non par ces ions, mais par une transposition électronique. Les électrons du catéchol sont donc transportés par le fer sur l'oxygène atmosphérique. Le catéchol est ainsi oxydé en quinone tandis qu' O_2 se réduit avec H^+ de l'eau en H_2O .

Tel est vraisemblablement l'un des deux mécanismes respiratoires du monde végétal. On peut dire qu'il consiste non un transfert d'hydrogène mais une transposition électronique.

De nombreuses substances partagent avec le catéchol la faculté de créer des complexes ferriques. Mais il n'y a guère de transposition électronique. Celles qui en sont capables, très rares, ont comme le catéchol deux groupes créateurs de complexes.

On ne peut envisager que les substances autoxydables réversiblement et capables de se stabiliser sans rupture de la molécule : ce sont les polyphénols et les diénols. Or, parmi les premiers les *méta* ont des doubles liaisons qui ne peuvent se transposer et les *para* des OH trop éloignés. Restent les *ortho*, ce qui mène au catéchol. Parmi les seconds, la transposition avec stabilisation n'est possible que lorsque les doubles liaisons ne sont ni conjuguées, ni annulées. Ceci mène à l'acide ascorbique et l'acide dioxymaléique.

Donc malgré une structure différente, catéchol et acide

HOC

ascorbique ont le groupe | sous forme stable.

HOC

Ils jouent un grand rôle dans la constitution de systèmes d'oxydation des plantes.

L'acide ascorbique lui est oxydé par son oxydase. Il y a formation d' H_2O_2 . Ce peroxyde réagit avec une peroxydase

qui oxyde une deuxième molécule de vitamine. Cependant, la peroxydase n'agit qu'indirectement ou alors très lentement. D'habitude entre elle et l'acide ascorbique se placent comme intermédiaire les benzopyranes : flavones, flavonoles, flavonones. La peroxydase oxyde le benzopyrane en quinone laquelle oxyde l'acide ascorbique en dehydroascorbique.

L'existence d'un complexe acide ascorbique-cuivre est plus que vraisemblable. Ne citons à l'appui que l'expérience avec le bleu de méthylène. Entre celui-ci et l'acide ascorbique il y a deux réactions différentes : une directe et une par l'intermédiaire du cuivre. Dans l'obscurité 80-90 % de la réaction sont activés par celui-ci. La relation entre la concentration ionique du cuivre et la rapidité de la réaction est linéaire.

Nous pouvons donc opposer le système au cuivre des plantes (acide ascorbique) au système des animaux (cytochrome).

*
* *

L'école hongroise a démontré que les cyanures inactivent la réaction au bleu de méthylène, en présence du cuivre. Par contre la réduction spontanée du bleu par l'acide ascorbique n'est pas influencée. Ainsi l'action néfaste des cyanures sur l'ascorboxydase n'est pas démontrée.

Les belles recherches d'H. Bénard sur l'intoxication cyanhydrique nous montrent par ailleurs que le rôle joué par l'acide ascorbique dans la respiration animale est minime.

L'acide cyanhydrique empêche le ferment de Warburg de céder son oxygène au cytochrome réduit. Le système au fer est donc prépondérant dans la respiration animale. Les objections soulevées jusqu'ici peuvent être écartées ; en aérobiose il y a formation de peroxyde lequel gêne l'action des deshydrases. Normalement le peroxyde est détruit au fur et

à mesure par la catalase. Dans l'intoxication cyanhydrique celle-ci est inhibée également, prétend-on. Ceci n'est pas l'opinion de Bigwood qui affirme que les catalases sont peu sensibles à HCN.

Si l'acide ascorbique n'intervient pas directement dans la respiration tissulaire animale quel peut-être son rôle ? Nous savons depuis longtemps qu'il est indispensable à l'organisme.

On ne peut expliquer actuellement ce rôle primordial avec quasi-certitude qu'en faisant jouer à l'acide ascorbique le rôle de tampon de rH.

Les oxydants ont naturellement un rH qui lui est supérieur ; la cystéine, le glutathion, les acides gras, la leucine ont un rH inférieur. Son rH à 35.5° et à un pH=7, fut établi par Wurmser et Loureiro. Il est égal à 16.2.

L'acide ascorbique freine donc l'élévation excessive de la tension de l'hydrogène ainsi que de l'oxygène cellulaire. Supposons une pré-carence. Il n'y a pas encore de signes cliniques de scorbut, mais la tension d'oxygène est élevée. Or, comme nous l'avons mentionné au chapitre précédent les oxydations vont de pair avec les catalyses. L'organisme dépérit. L'acide ascorbique est donc un gros facteur de résistance générale.

A. deshydroascorbique
Le rapport $\frac{\text{A. deshydroascorbique}}{\text{A. ascorbique}} = 1/10 \text{ ou } 1/20$. Dans les carences et sous l'influence de la thyroxine, ce rapport fut trouvé nettement augmenté. La thyroxine favorise donc également l'oxydation.

Rôles secondaires de l'acide ascorbique.

I. — Dans le métabolisme des glucides.

Nous avons vu au chapitre I les influences inverses exer-

cées par la thyroxine et l'acide ascorbique sur le glycogène hépatique, sur l'acide adénylpyrophosphorique, etc... Il est établi de plus que l'acide ascorbique provoque de l'hypoglycémie sans que l'insuline soit mise en jeu. En cas d'hypovitaminose on constate enfin une augmentation de l'acide lactique.

D'une manière plus générale nous connaissons la fermentation lactique et ethylique des sucres, la première se révélant comme carencée par rapport à la seconde. Il s'agit de toute façon d'un couplage d'oxydo-réduction : dans la première l'acide pyruvique tout entier subit une hydrogénation et se transforme en acide lactique ; dans la deuxième, l'acide pyruvique est décarboxylé au préalable et se transforme en aldéhyde acétique qui est hydrogénée et transformée par la suite en alcool.

Tout le monde est d'accord sur la formation d'aldéhyde et d'hydrogène. Cet hydrogène semble véhiculé entre autres par l'acide ascorbique.

D'ailleurs celui-ci, ainsi que le prouvent sa synthèse et ses réactions chimiques semble dériver des oses.

II. — *Dans les processus diastasiques.*

Il est probable qu'il intervienne comme l'un des derniers chaînons dans l'oxydation des molécules nutritives.

Par ailleurs, sa forme oxydée peut deshydrogéner la dihydrocozymase ; elle agit ainsi, au contraire, comme l'un des premiers chaînons de la série intervenant aussitôt après les deshydrogénases.

Il intervient enfin à tout instant de la vie cellulaire (Giroud).

Nous avons cité plus longuement à une autre place son influence sur la catalase, la lipase, l'arginase, la diastase, etc..

III. — *Rôle vagotnique.*

A forte dose, il augmente le tonus et le péristaltisme intestinaux, dilate les vaisseaux du cœur, du rein, des poumons. Il ralentit le rythme cardiaque. Ces actions sont inhibées par l'atropinisation.

Rappelons à ce sujet les constatations de Plehwe (chapitre I).

IV. — *Rôle en liaison avec les glandes endocrines.*

La thyroïde n'est pas la seule influencée. Si nous plaçons ce rôle au chapitre des actions secondaires, c'est que l'influence de l'acide ascorbique sur les sécrétions endocrines n'est pas encore tout à fait mise à jour.

Signalons que par ses capacités réductrices, il joue un rôle protecteur envers l'adrénaline, produit de la médullo-surrénale.

Rappelons son abondance dans la partie glandulaire de l'hypophyse et du corps jaune et rapportons enfin une hypothèse émise récemment par Giroud : l'acide ascorbique contribuait à la création de l'hormone cortico-surrénale.

CHAPITRE V

CONCLUSIONS

Dans leur partie théorique les conclusions ne peuvent être définitives.

Un fait nous paraît certain : c'est le retard apporté à la saturation par tous les hyperthyroïdiens, sauf un, que nous avons eu à suivre. Ce retard est imputable à l'hyperthyroïdie. La carence alimentaire n'empêche pas une prompte saturation après l'intervention. L'absence de carence ne diminuait pas ce retard : les malades non carencés atteignaient rapidement un palier, mais non une véritable saturation. Dans un seul cas, des chiffres élevés furent trouvés dès le 3^e-4^e jour. Ce malade était sursaturé ; il avalait 4 à 5 oranges par jour depuis plusieurs semaines. Après l'ablation thyroïdienne, le chiffre fut doublé. Les témoins, eux, se comportèrent indifféremment.

Chaque fois qu'un malade présentait une poussée d'hyperthyroïdie même si les chiffres des jours précédents indiquaient une saturation, le chiffre éliminé baissait fortement.

Il est donc plus que vraisemblable que chez l'homme ainsi que chez les autres animaux incapables de synthétiser la

vitamine C, la thyroïde provoque une nette élévation du métabolisme de l'acide ascorbique. Le transforme-t-elle en déhydroascorbique ainsi que le pensent certains auteurs ?

La réciproque est-elle vraie ? La vitamine C influe-t-elle sur l'hyperthyroïdie ? Le nombre de nos cas est petit dans ce domaine, mais tous nous permettent de répondre oui.

Cette influence favorable s'exerce-t-elle sur l'hyperthyroïdie globalement ?

Il semble que cette influence soit parcellaire et symptomatique. Dans les hyperthyroïdies moyennes ce sont toujours des symptômes différents qui sont atteints. Seul le retour des forces est constant. Mais celui-ci peut s'expliquer par ce que nous avons rapporté sur le rôle de l'acide ascorbique : étant tampon de rH il empêche les oxydations accrues produites par l'hyperthyroïdie.

Certains auteurs, l'école hongrois surtout, sont allés jusqu'à affirmer que le scorbut n'est qu'une hyperthyroïdie. Faut-il considérer l'influence de l'acide ascorbique sur la sécrétion thyroïdienne comme une action spécifique ?

Nous ne le croyons pas malgré cette affirmation et malgré même les modifications histologiques constatées après apport vitaminique ; nous avons plutôt tendance à placer cette action dans le cadre général des oxydo-réductions. Le scorbut enlève un des tampons principaux du rH à l'organisme et l'action de la glande thyroïde, même normale, se fait prépondérante : le métabolisme s'accroît, l'organisme dépérit. Ceci n'est évidemment qu'une hypothèse ; mais fausse ou juste il nous a semblé qu'étant donné nos connaissances, elle pouvait servir d'hypothèse de travail.

Les conclusions pratiques nous ont paru infiniment plus simples.

La vitamine A est aujourd'hui admise dans la thérapeutique basedowienne. Il est utile de lui adjoindre la vita-

mine C en commençant par des doses de 30 cgr. pour les cas légers. Il n'y a aucun inconvénient à augmenter ces doses.

La voie parentérale semble indiquée en cas de troubles digestifs importants.

Les cas graves ne peuvent probablement pas échapper à la thyroïdectomie ; mais si pour une raison ou une autre celle-ci n'est pas praticable immédiatement, le traitement vitaminé est tout indiqué en attendant. L'iode ne doit dans ces cas, être appliqué que dans les jours qui précèdent l'intervention.

VU :

Le Doyen,

A. BAUDOUIN.

VU :

Le Président de Thèse,

H. BENARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Doyen de la Faculté des Sciences

chargé des fonctions

de Recteur de l'Académie de Paris,

MAURAIN.

BIBLIOGRAPHIE

1. ALTENBURGER. — **Sur les relations de l'a. ascorbique avec la teneur en glycogène du foie.** Kl. Wsch., 1936, t. II, p. 1129 (travail de la clinique de Stepp).
2. ASZODI. — **L'influence de la vitamine C sur le tableau sanguin.** Bioch. Z., 1937, 291.
3. H. BENARD. — **Problèmes actuels de biologie générale et de pathologie expérimentale.** Masson, 1939.
4. BENGÄ. — **Sur les complexes Fer-Cuivre.** Zeit. f. physiol. Ch. 254.
5. BERG. — **Sur le métabolisme du cœur dans l'hyperthyroïdie et sur l'action de la vitamine C.** Arch. f. exp. Path. Pharm., 1937, p. 359.
6. BIGWOOD. — **Le mécanisme des réactions d'oxydation dans les organismes vivants in Polonooski,** Exposés annuels de chimie biologique.
7. BIRCH, HARRIS et RAY. — **Une méthode micro-chimique pour la détermination de l'acide hexuronique.** Bioch. J., 1932-3, p. 303.
8. BOROS et CZONICZER. — **Données cliniques sur l'action de la thyroïde sur le tableau sanguin.** Kl. Wsch., 1935, t. I, p. 573.
9. BOGER et MARTIN. — **Münch. Med. Wsch.,** 1935, p. 821.
10. BOGER et SCHRODER. — **La vitamine C et les albumines du plasma.** Kl. Wsch., 1934, p. 842 (travail de la clinique de Stepp).
11. CARRIÈRE, MOREL et GINESTE. — **Sept cas de maladie de Basedow traités par l'A. ascorbique.** Echo Méd. du Nord, 31-VII, 1938.
12. Sixième Conseil de Chimie. — **Vitamines et Hormones (HERMANN).**
13. DEMOLE et IPPEN. — **L'action antithyrédoxique de la vitamine C.** Zeit. f. physiol. Ch., 1935.
14. DENES. — **Teneur en glutathion de certains organes de cobayes normaux et scorbutiques,** Bioch. Z., 1937, 295.
15. DOBY-WEISINGER. — **Modifications de la teneur adrénalinique du sang et des surrénales chez des cobayes scorbutiques, thyroïdectomisés ou non.** Zeit. f. physiol. Ch., 1938, 255.

16. V. DRIGALSKI. — **Sur la vitamine C dans les urines d'individus sains et malades.** Kl. Wsch., 1935, p. 398.
17. V. ECKELEN et A. EMMERIE. — **Quelques remarques critiques au sujet de la détermination de l'a. ascorbique.** Bioch. J., 1936-30, p. 25.
18. EMMERIE. — **Séparation de la cystéine et de l'a. ascorbique par l'acétate de plomb.** Bioch. J., 28, p. 268.
19. ELDBACHER, KRAUS et LENTHARDT. — **Régulation de l'activité de l'arginase.** Zeit. f. physiol. Ch., 217.
20. ENFINGER et GAEHTGENS. — **Sur l'action de la vitamine C sur la formule blanche modifiée pathologiquement.** Kl. Wsch., 1936, t. I, p. 150.
21. EULER et MALMBERG. — **Composition du sang et sa teneur en A. ascorbique chez les cobayes.** Idem 243, 1936.
22. FUJITA et IWATAKE. — **Recherche du glutathion réduit dans les tissus.** Bioch. z., 1935.
23. GABBE. — **Détermination de la vitamine C dans le sérum sanguin.** Kl. Wsch., 1934, p. 1389.
24. GABBE. — Idem, 1935, p. 613.
25. GARTA. — **Influence de la vitamine sur la pression colloïdo-osmotique et sur la teneur en albumines du sang.** Bioch. z., 290, 1937.
26. GOLDMANN et BUSCHKE. — Kl. Wsch., 1935, p. 239.
27. J. GOUGH et S. S. ZILVA. — **La fixation par l'azotate d'argent de la surrénale, de l'hypophyse et des ovaires de différents animaux.** Bioch. J., 1933, p. 1278.
28. GIROUD et LEBLOND. — C. R. Soc. de Biologie, 1934.
29. GRAFE. — **Discussion au Congrès de Médecine Interne.** Wiesbaden, Allemagne, 1934.
30. HARRIS, RAY et WARD. — **L'excrétion de la vitamine C dans l'urine humaine...** Bioch. J. 27, p. 2011 (1933).
31. HARRIS et RAY. — **Vitamine C et cortex surrénal.** Idem, 1932-33, p. 303.
32. HARRIS et RAY. — **La vitamine C dans la médullo-surrénale.** Bioch. J., 27, p. 2006.
33. HARRISON. — **Action de la vitamine C sur l'oxydation des tissus in vitro.** Idem, 1933, 27, p. 1501.
34. HAMEL. — Kl. Wsch., 1937, t. II, p. 1105 et p. 1740.
35. HOLTZ. — **Diastase et vitamine C.** Arch. f. exp. Path. 181, p. 514.
36. INNES. — **Dtsche Med. Wsch.,** 1935, t. II, p. 1299.
37. JEZLER. — **L'A. ascorbique et les albumines du sang.** Kl. Wsch., 1938, t. I, p. 492.
38. JOHNSON et ZILVA. — Bioch. J., 1934, 28, p. 1393.
39. JOURDEL. — **La vitamine C** (thèse de doctorat en pharmacie. Nancy, 1936).

40. JUSATZ. — **Essais sur l'influence de la vitamine C sur la teneur catalytique du sang.** Kl. Wsch., 1934, t. I, p. 727.
41. KASSEL et ALBRECHT. — *Zeit. Exp. Méd.*, 103, p. 94.
42. KELLIE et ZILVA. — **La vitamine C dans les tumeurs.** Bioch. J., 1936-30.
43. KOLLATH. — **Sur la vie sans oxygène et sur l'importance des états non saturés en oxygène du protoplasme.** Kl. Wsch., 1935, t. II, p. 1809.
44. KREITMAIR. — **Contribution à la pharmacodynamie de l'a. ascorbique.** Arch. f. exp. Path. V. Pharm., 1934, t. 176, p. 326.
45. KUHN. — **Relations chimiques entre vitamines et ferments.** (Heidelberg).
46. KUHNAU. — **Spécificité et non spécificité dans le mode d'action des vitamines.** Dtsche Méd. Wsch., 1937, p. 352.
47. KUHNAU. — *Bioch. Z.*, 1931, 230.
48. LABBÉ, NEPVEUX et ORNSTEIN. — *C. r. Soc. Biol.*, 104, 1930.
49. LAKKI et PAPP. — **Sur l'arrêt de l'oxydation du complexe fer-catéchol par les cyanures et l'oxyde de carbone.** *Zeit. f. physiol. Ch.*, 254.
50. LAKKI. — *Idem*, 217, p. 54.
51. LOESER et TRIKOJUS. — **Influence de l'hormone thyroïdienne sur la teneur en vitamine C des tissus.** Arch. exp. Path., 185.
52. LOHR. — **Thérapeutique diététique et vitaminée de la maladie de Basedow.** *Die Med. Welt*, 23-I, 1937.
53. MARINE, BAUMANN et ROSEN. — **Influence de l'a. ascorbique sur l'histologie du Basedow.** *Proc. Soc. exp. Biol. a. Med.*, 1934.
54. MOSONYI. — **Influence de l'hormone thyroïdienne sur le métabolisme de la vitamine C.** *Zeit. f. physiol. Ch.*, 1935.
55. MOSONYI et RIGO. — **Influence de la vitamine C sur les échanges gazeux de cobayes normaux et scorbutiques.** *Id.*, 1933.
56. MOURIQUAND, WEILL et SANYAS. — *C. R. s. Biol.*, 1934, 116.
57. MICHAEL et K. KRAFT. — **Sur la structure de la vitamine C.** *Zeit. f. physiol. Ch.*, 1933, 215.
58. NESPOR. — **Influence de la thyroïde sur la vitamine C.** Kl. Wsch., 1937.
59. OEHME. — **A. ascorbique, hormone cortico-surrénale et a. aminés dans l'hyperthyroïdie.** Arch. f. exp. Path. v. Pharm., 184, p. 558.
60. OEHME. — **Sur l'action antithyroïdienne du cortex surrénal.** Kl. Wsch., 1936, t. I, p. 512.
61. OEHME. — *D. Med. Wsch.*, 1937, t. II, p. 1573.
62. PLAUT et BULOW. — **Diminution de la vitamine C dans le L.-G.-R. pendant les augmentations d'échanges provoquées par le paludisme ou l'administration de thyroïde.** *Med. Wsch.*, 1935, t. II, p. 1318.

63. PLAUT et BULOW. — **L'analyse du L.-C.-R. pour la confirmation des hypovitaminoses C.** Kl. Wsch., 1935, t. I, p. 276.
64. PLEHWE. — **Sur l'action de la vitamine C dans la créatinurie thyrotoxisque.** D. Arch. Kl. Med., 182, 1938.
65. PUGSLEY, ANDERSON et COLLIP. — **Thyroïde et excrétion de créatine.** Bioch. J., 28.
66. PURR. — **Influence de la vitamine C sur l'action des euzymes intracellulaires.** Bioch. Z., 33-27, p. 1703.
67. QUASTEL et WHEATLEY. — **Action de la vitamine C sur les acides gras du foie.** Bioch. J., 28, p. 1014.
68. SCHADE. — **Contribution au problème de l'influence de la vitamine C sur les processus pigmentaires.** Kl. Wsch., 1935, t. I, p. 60.
69. SCHRODER. — **Freinage de la dopa-réaction par la vitamine C.** Kl. Wsch., 1934, t. I, p. 553.
70. SCHRODER (Clinique de Stepp). — **Excrétion d'A. ascorbique par l'organisme sain et malade.** Kl. Wsch., 1935, p. 484.
71. SENDRAIL. — **Vitaminothérapie des états hyperthyroïdiens.** Gaz. Méd. de France et des pays de langue Franç., 1938, 1^{er} mai.
72. STEPP et SCHRODER. — **Sur l'action des bactéries intestinales sur la vitamine C.** Kl. Wsch., 1935, t. I, p. 147.
73. STEPP, SCHRODER et ALTENBURGER. — **Vitamine C et glucose sanguin.** Ibid., p. 993.
74. STRAUB. — **L'oxydo-réduction entre l'a. ascorbique et le bleu de méthylène.** Zeit. f. physiol. Ch., 254.
75. STRIECK. — **Influence de la vitamine C sur les échanges.** Bioch. Z., 1935.
76. SZENT-GYORGYI. — **Les oxydations biologiques au niveau de la cellule in Polonooski.** Exposés annuels de Chimie Biologique.
77. SZENT-GYORGYI. — **Sur l'autoxydation déshydrogénante et sur les oxydations biologiques.** Ibid.
78. THADDEA. — **Interactions fonctionnelles entre hormones et ferments.** Kl. Wsch., 1938, t. I.
79. THADDEA et RUNNE. — **La vitamine C et la fonction thyroïdienne.** Zeit. exp. Med. T., 103, p. 283.
80. TERBRUGGEN. — **Virchow's.** Arch., 1937.
81. TOROK et NEUFELD. — **L'A. ascorbique et la catalase sanguine.** Kl. Wsch., 1934, p. 1205.
82. » » » **L'A. ascorbique et la catalase sanguine.** Ibid., p. 1816.
83. » » » **L'A. ascorbique et la catalase sanguine.** Ibid., 1935, p. 673.
84. » » » **L'a. ascorbique, les autres vitamines et la catalase sanguine.** Ibid., 1935, p. 919.

85. » » **Action antagoniste des vitamines A et C sur la baisse de la lipase sérique sous l'action de la thyroxine.** Zeit. f. Exp. Med., 1938, T. 103.
86. TOROK et NEUFELD. — **L'a ascorbique, la catalase sanguine et le système nerveux végétatif.** Kl. Wsch., 1935, t. II, p. 1509.
87. **Traité de physiologie. Tome XII.** Supplément sous la direction de H. ROGER et L. BINET. **Les oxydo-réductions.**
88. VESSLER et FAUBL. — **La vitamine C et la dopa-réaction.** Kl. Wsch., 1935, t. I, p. 576.
89. WACHHOLDER. — **Sur le bilan de la vitamine C chez l'homme.** Kl. Wsch., 1938, t. I, p. 5.
90. WALDSCHMIDT-LEITZ, WEIL et PURR. — **Sur la direction par les sulfhydryles des échanges intracellulaires des hydrates de carbone et des albumines.** Zeit. f. physiol. Ch., 215, p. 64.
91. WALDSCHMIDT-LEITZ, SCHARIKORA et SCHAFFNER. — **Sur l'influence des liaisons sulfhydrylées sur les processus euzy-matiques.** Zeit. f. physiol. Ch., 214, p. 75.
92. WILLSTAEDT. — **Les vitamines.** Kl. Wsch., 1935, t. II., p. 1705.

Langres. — Imprimerie Moderne
